

CAROLINA GOMES GONÇALVES

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS, HORMONAIS E MORFOMÉTRICAS APÓS
DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

CURITIBA

2010

Gonçalves, Carolina Gomes

Alterações metabólicas, metabólicas e morfológicas após
derivação gástrica em Y de Roux: estudo experimental em ratos/
Carolina Gomes Gonçalves. – Curitiba, 2010.

108 f: il.; 29cm.

Orientador: Júlio Cezar Uili Coelho

Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências
da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1. Obesidade. 2. Derivação Gástrica em Y de Roux. 3.
Ratos. 4. Cirurgia Bariátrica

Aos meus pais,
À minha saudosa mãe, meu exemplo de vida

AGRADECIMENTOS

À CAPES e à Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de crescimento científico.

À SUNY Upstate Medical University, Syracuse, pela oportunidade de realizar pesquisa em laboratório de alto nível.

Ao Professor e Doutor Michael Marwan Meguid, Professor Titular dos Departamentos de Cirurgia e Ciências Neurológicas da Universidade Estadual de Syracuse, Nova Iorque, pela oportunidade de trabalhar em seu conceituado laboratório, pela constante orientação técnica durante todo o estudo, pelos ensinamentos de metodologia científica, pelo exemplo de dedicação à pesquisa e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Julio Cezar Uili Coelho, orientador desta tese, pela confiança, constante incentivo, dedicação e auxílio; contribuindo de forma essencial desde o projeto até a concretização deste trabalho.

Ao Professor e Doutor Antônio Carlos Ligocki Campos, Coordenador do Curso de Pós- Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela coordenação exemplar deste Curso.

Ao Professor e Doutor Fernando Hintz Greca, Professor Titular da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Geral da Universidade Federal do Paraná pelo constante incentivo em minha formação médica.

À Karen Hughes, funcionária da Universidade Estadual de Nova Iorque, pelo incansável apoio durante a realização dos procedimentos cirúrgicos e dos estudos bioquímicos e pela amizade.

Finalmente, agradeço à minha família e amigos que sempre estiveram presentes em todos os momentos que precisei.

*“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode
começar agora e fazer um novo fim”.* **Chico Xavier**

RESUMO

Introdução: Obesidade e suas comorbidades estão crescendo em proporções epidêmicas. A derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) é um procedimento efetivo na indução de perda de peso sustentada e na melhora de comorbidades relacionadas à obesidade mórbida. Este estudo tem como objetivo a avaliação das alterações promovidas pela RYGB em longo prazo considerando índices metabólicos, hormonais e morfométricos. **Métodos:** Induziu-se obesidade em 102 ratos *Sprague Dawley* machos com idade de 3 a 4 semanas mediante dieta hipercalórica (*High Energy diet* - HED) por 14 a 16 semanas. Uma série de 3 experimentos foram realizados em 3 grupos de ratos obesos induzidos por dieta: 1) derivação gástrica em Y de Roux (RYGB), 2) grupo controle obeso com trato gastrointestinal intacto (Ob) submetido a laparotomia exploradora, e 3) grupo controle de alimentação pareada à do grupo RYGB submetido a laparotomia exploradora (PF). No experimento 1 os animais foram mortos no 14^o. dia de pós-operatório, no experimento 2 no 28^o. dia e no experimento 3 no 90^o. dia de pós-operatório para determinação de índices metabólicos, hormonais e morfométricos. Para a análise utilizou-se o teste de variância ANOVA o teste de comparação múltipla de Tukey. Considerou-se significativo quando $p < 0,05$. **Resultados:** O peso corporal, os depósitos de gordura e índices bioquímicos tais como glicose, insulina, leptina e PYY melhoraram 14 e 28 dias após a operação e estes efeitos mantiveram-se por 90 dias após a RYGB comparados ao grupo controle (Ob). Aos 90 dias de pós operatório a perda de peso foi maior no grupo RYGB do que no grupo PF (perda 30% e 11,5% do peso corporal, respectivamente; apesar da ingestão calórica semelhante ($55,88 \pm 10,55$ e $58,66 \pm 10,90$). Houve redução de todos os depósitos de gordura no grupo RYGB vs Ob aos 14, 28 e 90 dias. Quando comparados os grupos RYGB e PF, a redução dos depósitos de gordura foi maior no grupo RYGB em todos os depósitos, exceto o tecido adiposo mesentérico. Aos 14 e 90 dias de pós operatório houve diminuição da glicose, insulina e leptina no grupo RYGB e PF vs Ob. Aos 90 dias a diminuição da glicose foi maior no grupo RYGB vs PF e a grelina plasmática foi menor no grupo RYGB vs PF ($p < 0,05$). Os valores de PYY foram maiores no grupo RYGB vs PF e Ob aos 14, 28 e 90 dias de pós operatório ($p < 0,05$). **Conclusão:** RYGB em ratos obesos promoveu redução do peso corporal em longo prazo (90 dias) apesar do aumento da ingestão calórica, diminuição dos depósitos de tecido adiposo corporal, diminuição da concentração plasmática de glicose, insulina, leptina e grelina, e aumento da concentração de PYY. Estes resultados sugerem que após RYGB em ratos obesos além da perda de peso sustentada, há melhora significativa de índices metabólicos, hormonais e morfométricos.

Palavras-chave: Obesidade. Derivação gástrica em Y de Roux. Ratos. Cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

Introduction: Obesity and its comorbidities are increasing in epidemic proportions. Roux-en Y gastric bypass (RYGB) is effective in inducing sustained weight loss and improvement of associated diseases such as type 2 diabetes (T2DM) in morbidly obese patients. The aim of the current study is to evaluate the long-term changes promoted by RYGB considering, metabolic, hormonal and morphometric indices.

Methods: One hundred and two Sprague-Dawley rats became obese with a high-energy diet (HEG) for 14-16 weeks and a series of experiments were performed. Diet induced obese (DIO) rats were randomly divided in three groups: 1. RYGB, 2. Sham operated GI intact (Ob), and 3. Sham operated pair-fed (PF). In 3 different studies cohorts of rats of each group were sacrificed at 14, 28 and 90 days to determine morphologic and metabolic indices. Changes in caloric intake, body weight, fat depots and biochemical indices were analyzed using ANOVA and Tukey's pair-wise multiple-comparison and considered statistically significant when $p < 0,05$. **Results:** Body weight; fat depots and most of the biochemical indices improved significantly 14 and 28 after surgery, and these effects were established even 90 days after the RYGB operation in DIO rats when compared to Ob. At 90 days, body weight loss was higher in RYGB vs PF (30% loss vs 11,5% loss, respectively; $p < 0,05$) in spite of the similar in caloric intake in both groups ($55,88 \pm 10,55$ e $58,66 \pm 10,90$). There was reduction in all fat depots in RYGB vs Ob at 14, 28 and 90 days ($p < 0,05$). Comparing RYGB vs PF, the reduction in fat depots was higher in RYGB vs PF in all fat depots ($p < 0,05$) but the mesenteric fat depot, where the reduction was similar in both groups. At 14 and 90 days (experiment 1 and 3) there was reduction in plasma glucose, insulin and leptin in RYGB and PF vs Ob ($p < 0,05$). At 90 days, the reduction in plasma glucose was more pronounced in RYGB vs. PF ($p < 0,05$) and the plasma ghrelin concentrations was decrease in RYGB vs. PF ($p < 0,05$). PYY concentration was higher in RYGB vs PF and Ob throughout the entire study (14, 28 and 90 days) ($p < 0,05$). **Conclusion:** RYGB in obese rats promoted long term reduction in body weight (90 days) besides the increase in caloric intake with time, reduction in all fat depots, reduction in plasma glucose, insulin, leptin and grelin and increased concentration of PYY. These results suggest that following RYGB operation rats reduced their weigth and significantly ameliorated metabolic, hormonal and morphometric indices.

Key words: Obesity. Roux-en Y gastric bypass. Rats. Bariatric surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – DESENHO EXPERIMENTAL	49
FIGURA 2 - RATOS SPRAGUE DAWLEY NAS DIFERENTES ETAPAS DO EXPERIMENTO	50
FIGURA 3 – MODELO EXPERIMENTAL DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX (RYGB).....	52
FIGURA 4 – ESQUEMA DO MODELO EXPERIMENTAL DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX.....	53
FIGURA 5 – INGESTÃO CALÓRICA NOS EXPERIMENTOS 1 (A); 2 (B); E 3 (C) EM RELAÇÃO AO TEMPO PÓS-OPERATÓRIO	57
FIGURA 6 – ALTERAÇÃO DO PESO NOS RATOS DOS EXPERIMENTOS 1(A), 2 (B) E 3 (C) EM RELAÇÃO AO TEMPO DE PÓS-OPERATÓRIO	58
FIGURA 7 – ALTERAÇÃO DOS DEPÓSITOS DE GORDURA NOS EXPERIMENTOS 1 (A), 2 (B), E 3 (C)	60
FIGURA 8 – ALTERAÇÃO DO PYY NOS EXPERIMENTOS 1, 2 E 3	62
FIGURA 9 – ALTERAÇÕES DOS HORMÔNIOS GASTROINTESTINAIS NO EXPERIMENTO 3	63

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 – OBESIDADE E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	17
QUADRO 2 – COMORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE	24
TABELA 3 – ALTERAÇÕES HORMONAIS/METABÓLICAS NO EXPERIMENTOS 1.....	64
TABELA 4 – ALTERAÇÕES HORMONAIS/METABÓLICAS NO EXPERIMENTO 2	65
TABELA 5 – ALTERAÇÕES HORMONAIS/METABÓLICAS NO EXPERIMENTO 3	66

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

IMC – Índice de massa corporal

RYGB – Derivação gástrica em Y de Roux

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

PCI – Peso corporal ideal

RI – Resistência à insulina

CCK – Colecistoquinina

PYY – peptídeo YY

GLP-1 – *glucagon-like peptide 1*

Ob-R – Receptor de leptina

AgRP – proteína relacionada ao agouti

PVN – núcleo paraventricular

ACRP30 – *Adipocyte Complement-Related Protein of 30 kDa* – Adiponectina

IRS – Receptores de Insulina

PI3K – Fosfatidil-inositol – 3 kinase

PI – Fosfatidil-inositol

PIP3 – Fosfatidil-inositol 3,4,5,-trifosfatase

FDA – *Food and Drug Administration*

MM – técnica de Magenstrasse e Mill

HED – *High Energy Diet* - Dieta com alto teor energético (alto teor de calorias)

CM – centímetros

DBP – Derivação Biliopancreática

DS – *Duodenal Switch* ou Desvio Duodenal

Ob – grupo controle com trato gastrointestinal intacto

PF – *pair feeding* (alimentação pareada)

® - marca registrada

Kcal – Quilocalorias

Kg – Quilograma

< - menor que

> - maior que

m² – metros quadrados

µg – micrograma

mg – miligrama

ml – Mililitro

M – Mol

ng – Nanograma

p – nível de significância

pg – picograma

% - Porcento

rpm – Rotações por minuto

± - Mais ou menos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14-16
1.1 OBJETIVOS	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	17-47
2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	17-19
2.2 ETIOLOGIA	19-21
2.2.1 Fatores Genéticos	19-20
2.2.2 Fatores Ambientais e Psicológicos	20-21
2.3 COMORBIDADES	21-25
2.4 REGULAÇÃO HORMONAL DA INGESTÃO ALIMENTAR E DA MANUTENÇÃO DO PESO CORPORAL	25-31
2.5 TRATAMENTO	31-42
2.5.1 Tratamento Clínico	31-33
2.5.2 Tratamento Cirúrgico	33-34
2.5.2.1 Técnicas Má-Absortivas	34-35
2.5.2.2 Técnicas Restritivas	35-38
2.5.2.3 Técnicas Mistas	38-40
2.5.2.3.1 Derivação gástrica em Y de Roux	38-40
2.5.2.3.2 Derivação Biliopancreática	40-42
2.6 MODELOS EXPERIMENTAIS DE TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE	43-47
3 MATERIA E MÉTODO	48-56
4 CONDIÇÕES DO ESTUDO E MODELO DE OBESIDADE	48
4.1 DESENHO EXPERIMENTAL E GRUPOS DE ESTUDO	48-50
4.2 ANESTESIA	51
4.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	51-54
4.4 CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS	54-55
4.5 VARIÁVEIS AVALIADAS	55
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	55-56
4.7 NORMAS TÉCNICAS	56
5 RESULTADOS	57-66
5.1 ALTERAÇÕES NA INGESTÃO CALÓRICA E NO PESO CORPORAL	57-59
5.2 ALTERAÇÕES DOS DEPÓSITOS DE GORDURA CORPORAL	60-62

5.3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	62-66
6 DISCUSSÃO	68-84
6.1 LINHA DE PESQUISA	68-69
6.2 MODELO EXPERIMENTAL	68-74
6.3 ALTERAÇÕES DE PESO NO PÓS-OPERATÓRIO	74-75
6.4 ALTERAÇÕES DA INGESTÃO CALÓRICA	75-76
6.5 ALTERAÇÕES DOS DEPÓSITOS DE GORDURA CORPORAL	76-77
6.6 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS	77-85
6.6.1 Hormônios Gastrointestinais	77-82
6.6.2 Hormônios do Tecido Adiposo e Substratos Metabólicos Circulantes	82-85
5.7 CONCLUSÕES.....	86
REFERENCIAS	87-108
ANEXO	109

1 INTRODUÇÃO

Obesidade, definida como excesso de gordura corporal ou índice de massa corporal (IMC, calculado pelo peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado em metros) maior ou igual a 30, alcançou níveis epidêmicos nos Estados Unidos, Brasil e vários outros países. Nos Estados Unidos, 14,25% dos adultos eram obesos em 1978, aumentando para 31% em 2000 [FLEGAL, CARROLL, OGDEN e JOHNSON] (2002). No Brasil 38,8 milhões (40,6%) de pessoas com mais de 20 anos apresentam sobrepeso, ou seja, IMC maior ou igual a 25 kg/m². A obesidade afeta 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres adultas do país [IBGE] (2003).

Obesidade mórbida, ou clinicamente grave, ocorre nos indivíduos com IMC maior ou igual 40, ou ≥ 35 , porém com duas ou mais comorbidades relacionadas à obesidade. A prevalência de obesidade mórbida nos Estados Unidos é de 3,1% em homens e 6,7% em mulheres [FLEGAL, CARROLL *et al*] (2002). A taxa de mortalidade em obesos mórbidos é 12 vezes maior, entre homens com 25 a 40 anos, quando comparada a indivíduos de peso normal [DRENICK, BALE, SELTZER e JOHNSON] (1980).

Estudos clínico-epidemiológicos têm demonstrado associação entre peso, morbidade e mortalidade. O aumento do IMC está diretamente relacionado ao aumento progressivo do risco de desenvolver comorbidades tais como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, apnéia do sono, entre outras doenças. A presença de IMC superior ou igual a 40 kg/m² confere risco 90% aumentado para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo II.

A obesidade resulta da combinação de fatores genéticos, ambientais, sociais e culturais. Em decorrência desta origem multifatorial, inúmeras são as formas de tratamento, entretanto, poucos métodos são eficazes. O tratamento da obesidade envolve dois princípios básicos: restrição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético. Tratamentos clínicos associados ou não a fármacos e alterações comportamentais têm apresentado resultados pouco eficientes, com perda de peso de 5-10% do peso corporal em um ano. Além disso, a recorrência do ganho de peso é freqüente após a interrupção da farmacoterapia [VAN GAAL, WAUTERS e DE LEEUW] (1998). Para obesos refratários ao tratamento clínico, a cirurgia bariátrica

demonstrou ser o método mais efetivo para perda de peso sustentada e melhora das comorbidades associadas a obesidade. Cirurgia bariátrica é indicada para pacientes com IMC maior do que 40 ou pacientes com IMC maior ou igual a 35 com duas ou mais comorbidades importantes [BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRBACH e SCHOELLES] (2004).

Uma das operações bariátricas mais efetivas é a derivação gástrica em Y de Roux (RYGB), que demonstrou, em vários estudos, promover perda de peso sustentada. Esta operação é baseada em 2 princípios: restrição alimentar pela criação de um reservatório gástrico pequeno; e má-absorção pela derivação de parte do intestino delgado proximal, para formar um canal comum longo para a absorção de alimentos, no qual o alimento proveniente da bolsa gástrica mistura-se com a alça biliopancreática que contém as enzimas digestivas.

Apesar da derivação gástrica em Y de Roux ser considerada uma técnica mista, restritiva e má-absortiva, os mecanismos responsáveis pelo sucesso desta operação ainda não estão completamente elucidados. Crescem as evidências que sugerem que mecanismos fisiológicos diversos também podem contribuir para o impacto causado pela derivação gástrica em Y de Roux no peso corporal e na melhora das comorbidades associadas à obesidade, principalmente a diabetes mellitus tipo II [CUMMINGS DE, SHANNON MH e FOSTER-SCHUBERT KE] (2005); MORINIGO, MOIZE, MUSRI, LACY, NAVARRO, LUIS MARIN, DELGADO, CASAMITJANA e VIDAL] (2006).

Para investigar os mecanismos pelos quais a RYGB induz perda de peso e a melhora das comorbidades relacionadas à obesidade foi desenvolvido um modelo experimental de RYGB em ratos obesos, cuja obesidade foi induzida por dieta com alto teor de calorias. A elucidação dos mecanismos responsáveis pelo sucesso da derivação gástrica em Y de Roux é uma prioridade, uma vez que este conhecimento pode ajudar no aprimoramento dos procedimentos cirúrgicos assim como identificar alvos para novos tratamentos para a obesidade e para a diabetes mellitus tipo 2 (DM 2).

1.1 OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho centra-se no estudo dos mecanismos hormonais que contribuem para a perda de peso sustentada e melhora clínica e metabólica das comorbidades associadas à obesidade após derivação gástrica em Y de Roux em ratos obesos mediante:

- a. analisar a perda de peso e a ingestão calórica em longo prazo;
- b. estudar as alterações dos hormônios gastrointestinais e do tecido adiposo;
- c. analisar as mudanças do tecido adiposo mesentérico e subcutâneo;
- d. analisar os substratos metabólicos das comorbidades relacionadas à obesidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Obesidade é o excesso de gordura corporal. As técnicas que medem a composição corporal incluem antropometria, densitometria, tomografia computadorizada do abdome, ressonância magnética, bioimpedância, entre outros. O meio mais simples de classificar obesidade é mediante a comparação do peso corporal atual com o peso ideal ou desejável (PCI) que é definido em tabelas padrão baseadas no peso e na altura.

Atualmente, o IMC é utilizado como um indicador confiável do excesso de gordura, sendo o índice mais utilizado pelos endocrinologistas e cirurgiões bariátricos, apesar de não ser o método ideal. O IMC é definido como o peso em quilogramas (kg) dividido pela altura ao quadrado em metros: $\text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$. O IMC normal, associado com os menores índices de mortalidade, é documentado como sendo entre 18,5 e 24,9 kg/m². Sobrepeso é definido como o IMC compreendido entre 25 e 29,9 kg/m², e obesidade quando o IMC é maior do que 30 kg/m². Índice de massa corporal de 40 ou maior é classificado como obesidade mórbida ou extrema. Nos extremos de tamanho corporal, tanto o IMC como a estimativa do peso corporal ideal podem ser imprecisos; entretanto, eles geralmente se correlacionam com a gordura corporal. A classificação de peso, de acordo com o IMC, está apresentada na QUADRO 1.

QUADRO 1 – OBESIDADE E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

<i>CLASSIFICAÇÃO</i>	<i>IMC</i>
ABAIXO DO PESO	< 18,5 kg/m ²
PESO NORMAL	18,5 a 24,9 kg/m ²
SOBREPESO	25 a 29,9 kg/m ²
OBESO (CLASSE 1)	30 a 34,9 kg/m ²
OBESO (CLASSE 2)	35,0 a 39,9 kg/m ²
OBESO MÓRBIDO (CLASSE 3)	≥ 40 kg/m²

FONTE: [2002 Consensus Conference on Management of Obesity] (2003); [Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health] (1998).

NOTA: IMC – índice de massa corporal.

Por outro lado, existem evidências crescentes que a obesidade abdominal, e não apenas o peso corporal total de gordura é também um fator de risco independente de várias doenças cardiovasculares e também de alguns tipos de neoplasias. Dentre os meios mais comuns de medidas da obesidade abdominal estão circunferência da cintura, circunferência do quadril e relação cintura/quadril [KUMANYIKA, OBARZANEK, STETTLER, BELL, FIELD, FORTMANN, FRANKLIN, GILLMAN, LEWIS, POSTON, STEVENS e HONG] (2008).

A prevalência da obesidade tem crescido muito rapidamente nas últimas décadas, alcançando proporções epidêmicas nos Estados Unidos [NGUYEN e EL-SERAG] (2009); NGUYEN e EL-SERAG] (2010); OGDEN, CARROLL, MCDOWELL e FLEGAL] (2007); OGDEN, YANOVSKI, CARROLL e FLEGAL] (2007). Cinco estados (Alabama, Mississippi, Oklahoma, Tennessee e Virgínia do Oeste) possuem prevalência de obesidade igual ou maior do que 30%, e 32 estados igual ou maior do que 25%. Para comparação, em 1990 nenhum estado possuíam prevalência de obesidade maior do que 15% [US Centers for Disease Control and Prevention] (2008).

Em países europeus, a prevalência da obesidade em adultos cuja idade oscila entre 40 a 60 anos varia de 15 a 44% em mulheres e de 10 a 18% em homens. Em países orientais, a freqüência da obesidade decai consideravelmente,

indicando taxas de 3% da população da China e do Japão, mas, por outro extremo, há relatos de 41 a 70% na Austrália e Nova Zelândia [STEVENS e TRUESDALE] (2003). Outro importante registro destaca o aumento de obesidade em crianças. Calcula-se que 25% das crianças nos Estados Unidos estejam obesas, com a previsão de duplicação de tal incidência dentro dos próximos trinta anos [SUGERMAN, SUGERMAN, DEMARIA, KELLUM, KENNEDY, MOWERY e WOLFE] (2003).

Registra-se esse aumento da prevalência da obesidade não só em países desenvolvidos, mas também naqueles em desenvolvimento [ABELSON e KENNEDY] (2004). Nas últimas décadas, a população brasileira apresentou mudanças drásticas nas condições nutricionais, especialmente com o aumento da obesidade. De acordo com as pesquisas nacionais sobre saúde e nutrição de 1989, 32% dos brasileiros adultos têm sobrepeso [FERREIRA e MAGALHAES] (2005). No Brasil, o número de adolescentes obesos triplicou de 1975 para 1997 [DA VEIGA, DA CUNHA e SICHIERI] (2004). Já a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) em 2003 revelou que o excesso de peso afeta 40% da população, e a obesidade atinge 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres adultas [IBGE] (2002-2003).

A obesidade é a segunda maior causa de morte prevenível nos Estados Unidos, perdendo em número somente para os riscos associados ao tabagismo [ALLISON, FONTAINE, MANSON, STEVENS e VANITALLIE] (1999). Além disso, a expectativa de vida é menor em pacientes obesos, principalmente em homens adultos jovens [FONTAINE, REDDEN, WANG, WESTFALL e ALLISON] (2003). Esta diminuição da expectativa de vida, que pode representar uma redução de até 22% em homens, produz um impacto socioeconômico muito importante [FONTAINE, REDDEN *et al*] (2003).

2.2 ETIOLOGIA

A obesidade tem etiologia multifatorial, envolvendo aspectos biológicos, históricos, ecológicos, políticos, socioeconômicos, psicossociais e culturais. Fatores ambientais que promovem o aumento da ingestão calórica e a diminuição de

atividade física, associados com predisposição genética, atuam como os mais importantes agentes etiológicos da obesidade [LOOS e BOUCHARD] (2003).

2.2.1 Fatores Genéticos

Fatores genéticos são responsáveis por até 80% da predisposição de uma pessoa à obesidade. A evidência de alterações genéticas provém de estudos em famílias de obesos e em gêmeos idênticos. MAES, NEALE e EAVES (1997) realizaram estudo com mais de 100.000 indivíduos e correlacionaram o IMC com a hereditariedade. O IMC em gêmeos homozigóticos aponta índice de correlação de 0.74 e em dizigóticos de apenas 0.32. Em pais biológicos e em pais adotivos, o índice de correlação foi de 0.19 e 0.06, respectivamente [MAES, NEALE e EAVES] (1997).

Modelos experimentais de obesidade em ratos e camundongos com alterações gênicas únicas (como a deficiência de leptina) ou poligênicas, que promovem maior suscetibilidade à obesidade quando expostos a ingestão hipercalórica, também reforçam a importância da etiologia genética da obesidade. Mais de setenta genes foram associados à obesidade em mais de quinze tipos de espécies de roedores. Entretanto, os genes relacionados à obesidade variam entre as espécies, sugerindo que a obesidade pode estar relacionada a alteração em múltiplos genes [BARSH, FAROOQI e O'RAHILLY] (2000). A obesidade comum é poligênica, envolvendo interações gene-gene e gene-ambientais complexas e estas alterações que produzem os fenótipos multifatoriais de obesidade. Variantes genéticas da obesidade poligênica parecem causar disfunção nos mecanismos envolvidos na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético. Entretanto, variantes genéticas envolvidas em mecanismos de regulação de vícios (adição) e de comportamentos de recompensa também podem ter um papel na predisposição para a obesidade [HETHERINGTON e CECIL] (2010).

Dentre as doenças genéticas associadas com obesidade, destacam-se as síndromes de Prader-Willi, de Cohen, de Alstorm, de Bardet-Biedl, de Borjeson-Forssman-Lchmann, e a osteodistrofia hereditária de Albright; porém os genes relacionados com a obesidade no que diz respeito a tais síndromes ainda não foram

determinados, provavelmente em razão da origem poligênica dessas doenças. Casos comprovados de obesidade por alterações gênicas são raros em humanos e têm fundamento em estudos nos quais os genes foram inicialmente identificados em modelos experimentais. Utilizando-se animais de laboratório, a identificação de genes associados com a obesidade permite um melhor entendimento da regulação não apenas da ingestão alimentar, mas também do metabolismo energético.

2.2.2 Fatores Ambientais e Psicológicos

Fatores ambientais são extremamente importantes na etiologia da obesidade. Durante os últimos vinte e cinco anos houve acréscimo de aproximadamente 250 kcal de consumo diário de alimentos por pessoa, associado a aumento na quantidade de gordura e de carboidratos na dieta [PHILIPSON] (2001). Estima-se que a população americana consuma 3.800 calorias diariamente, o que representa quase o dobro do requerimento diário [ABELSON e KENNEDY] (2004). Isso decorre do fato de a comida ter se tornado abundante, mais acessível, e o volume e a quantidade das refeições ter aumentado. A diminuição da prática de atividades físicas em todas as faixas etárias, em escolas, em casa e no trabalho é outro fator ambiental que contribui para o recrudescimento da obesidade. O estilo de vida urbanizado, sedentário e de porções volumosas de alimentos levou ao acúmulo de gordura, ao qual nossa espécie está predisposta geneticamente.

Fatores psicológicos também podem influenciar hábitos alimentares, pois existe uma associação recíproca entre depressão e obesidade. Além disso, foi observado que depressão é um fator preditivo para o desenvolvimento de obesidade [LUPPINO, DE WIT, BOUVY, STIJNEN, CUIJPERS, PENNINX e ZITMAN] (2010). O conflito que se estabelece em situações de enfrentamento entre a imagem que se traça a respeito do peso corporal ideal e a pressão exercida pela indústria da perda de peso, soma-se como importante fator psicológico que predispõe a frustrações, à perda da auto-estima, à depressão, contribuindo, assim, relevantemente, para exacerbar as alterações emocionais e, em consequência, a ingestão alimentar. MATZ, FOSTER, FAITH e WADDEN (2002) estudaram 79 pacientes obesos e concluíram que pacientes que iniciam tratamento para perda de peso não estão

satisfeitos com a própria imagem corporal, possuem baixa auto-estima e sentem-se isolados socialmente [MATZ, FOSTER, FAITH e WADDEN] (2002). Porém, tais dados não esclarecem se tais fatores psicológicos associam-se à obesidade de forma primária ou secundária.

2.3 COMORBIDADES

Quando ocorre consumo crônico e excessivo de energia, o corpo desenvolve adaptações metabólicas, celulares e mecânicas. Estas adaptações às vezes se manifestam como condições e doenças clínicas particulares que causam morbidade e mortalidade significativas aos pacientes obesos. A obesidade causa doenças e disfunções por meio de dois mecanismos principais: 1) interação de hormônios e citocinas regulatórias produzidas pelo tecido adiposo e pelo trato gastrointestinal e, 2) ajustes mecânicos associados com o aumento da massa corporal. As manifestações clínicas ocorrerão de acordo com os mecanismos fisiopatológicos que causam estas condições.

Evidências sugerem que a relação entre obesidade e disfunção metabólica tem base não no IMC, mas sim na obesidade abdominal (ou visceral) [DESPRES, LEMIEUX, BERGERON, PIBAROT, MATHIEU, LAROSE, RODES-CABAU, BERTRAND e POIRIER] (2008). Estudos utilizaram a ressonância nuclear magnética demonstraram que a disfunção metabólica presente em muitos pacientes obesos está relacionada com o tecido adiposo intra-abdominal ou visceral e com deposição de tecido adiposo ectópico, e não com o acúmulo de tecido adiposo no subcutâneo. Adipócitos do tecido visceral promovem a liberação de várias substâncias, comumente chamadas adipocitocinas, que incluem adiponectina, interleucina 6, fator de necrose tumoral-alfa, proteína C reativa, leptina e resistina. Estas adipocitocinas estão associadas com disfunções metabólicas específicas, incluindo resistência à insulina, mediadores pro-inflamatórios e produção excessiva de gordura. Manifestações cardiovasculares da obesidade visceral ocorrem por mecanismos de hiperglicemia, estado pró-trombótico e mediadores inflamatórios. Obesidade causa efeitos mecânicos importantes no sistema respiratório, promovendo diminuição da complacência dos músculos respiratórios, da capacidade

residual funcional, além de alterações no volume sanguíneo pulmonar e desequilíbrios de ventilação-perfusão [CHINN, JARVIS e BURNEY] (2002). Da mesma forma outros órgãos do trato gastrointestinal, pele, nefro-urinário e sistema osteo-articular podem ser acometidos por doenças associadas a obesidade. O sistema endócrino pode estar amplamente alterado em pacientes obesos. A associação de obesidade com DM2 é reconhecida por décadas, e a maior consistência para esta ligação é a habilidade da obesidade produzir a resistência à insulina (RI). Entretanto, nem todo indivíduo obeso tem RI ou diabetes, nem todos os depósitos de gordura corporal contribuem para esta doença. A distribuição de gordura corporal é importante para a progressão da doença. Desta forma, a gordura visceral ou a obesidade central, principalmente composta pela gordura mesentérica e omental, mas também pela gordura retroperitoneal, é mais importante em relação a RI do que a gordura subcutânea, e a redução na gordura visceral pode aumentar a sensibilidade à insulina [BANERJI, FARIDI, ATLURI, CHAIKEN e LEBOVITZ] (1999); LIN, PHILLIPS, ZIEGLER, SCHMOTZER, WU, GU, KHAITAN, LYNCH, TORRES, SMITH e GLETSU-MILLER] (2007). Resistência à insulina é uma condição na qual quantidades normais de insulina não são suficientes para manter a glicose sanguínea equilibrada devido à diminuição da resposta à insulina nas células musculares (captação de glicose), hepáticas (inibição da gluconeogênese), e do tecido adiposo (inibição da lipólise). O mecanismo que associa a obesidade à resistência à insulina ainda não está completamente elucidado, entretanto vários fatores são postulados como possíveis causas: ácidos graxos livres circulantes, hormônios derivados do tecido adiposo, distribuição de gordura corporal, etc. [BERGMAN e ADER] (2000); [ZHUANG, ZHAO, WENG e SUN] (2009).

As comorbidades associadas à obesidade podem ser didaticamente classificadas em cinco categorias: metabólicas, anatômicas, degenerativas, neoplásicas e psicológicas [KAPLAN] (2003). A TABELA 2 relaciona as principais alterações em cada categoria.

BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRABACH e SCHOELLES (2004) analisaram as comorbidades associadas a pacientes obesos submetidos a operações bariátricas, pesquisando 56 publicações da América do Norte, 58 européias e em 20 de outros países, totalizando 20.094 pacientes. Dentre as comorbidades destacam-se: doenças articulares degenerativas em 50,3%, refluxo gastrointestinal em 43,3%, hipercolesterolemia em 40,2%, dislipidemia em 35,6%,

hipertrigliceridemia em 24,3%, hipertensão arterial em 35,4%, intolerância à glicose em 25,8%, depressão em 17,4% e *Diabetes mellitus* tipo 2 em 15,3%, dentre outras [BUCHWALD, AVIDOR *et al*] (2004).

O estudo Sueco de Indivíduos Obesos (*SOS study*) está sendo conduzido para determinar se pacientes obesos podem melhorar seu risco de mortalidade por meio da perda de peso. No estudo intervencionista, 2010 dos indivíduos obesos foram submetidos à cirurgia bariátrica (banda gástrica, gastroplastia, derivação gástrica), enquanto 2037 receberam tratamento convencional e serviram como grupo controle durante um período de até 20 anos. Após 10 anos de estudo, pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica mostraram diminuição significativa da incidência de fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, hipertrigliceridemia, diabetes) assim como melhora nos parâmetros de função cardíaca e qualidade de vida [SJOSTROM, PELTONEN, WEDEL e SJOSTROM] (2000); TORGERSON e SJOSTROM] (2001).

Mais recentemente, estudo comparou a eficiência da derivação gástrica em Y de Roux em comparação com dois grupos separados de pacientes com obesidade grau III que não foram submetidos a intervenções para perda de peso. Os autores observaram que os níveis de glicose, insulina, hipertensão arterial, apnéia do sono e qualidade de vida foram significativamente melhores no grupo cirúrgico (submetido à RYGB). A melhora destes índices associaram-se com resolução de 80% dos casos de diabetes, 40% dos casos de hipertensão e 50% das dislipidemias [ADAMS, PENDLETON, STRONG, KOLOTKIN, WALKER, LITWIN, BERJAOUI, LAMONTE, CLOWARD, AVELAR, OWAN, NUTTALL, GRESS, CROSBY, HOPKINS, BRINTON, ROSAMOND, WIEBKE, YANOWITZ, FARNEY, HALVERSON, SIMPER, SMITH e HUNT] (2010).

METABÓLICAS	
Diabetes mellitus tipo II	Colelitíase
Hipertrigliceridemia	Esteatose hepática
Hipercolesterolemia	Pancreatite
Hipertensão arterial	Disfunção plaquetária
ANATÔMICAS E FUNCIONAIS	
Apnéia do sono obstrutiva	Trombose venosa profunda
Refluxo gastroesofágico	Úlceras de decúbito
Incontinência urinária de estresse	Lesões por quedas
Estase venosa	
DEGENERATIVAS	
Aterosclerose cardiovascular	Doença articular degenerativa
Complicações da Diabetes mellitus (neurológicas, oftalmológicas e arteriais).	Patologias de discos vertebrais
Insuficiência cardíaca	
NEOPLÁSICAS	
Carcinoma de mama	Carcinoma de vesícula biliar
Carcinoma de ovário	Adenocarcinoma esofágico
Carcinoma de endométrio	Carcinoma de células renais
Carcinoma de próstata	Linfoma Não-Hodgkin
Carcinoma colorretal	
PSICOLÓGICAS	
Ansiedade	Compulsão alimentar
Depressão	

QUADRO 2 – COMORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE

FONTE: [RAMOS] (2004).

2.4 REGULAÇÃO HORMONAL DA INGESTÃO ALIMENTAR E DO EQUILÍBRIO DO PESO CORPORAL

A ingestão alimentar depende de muitas influências derivadas de hormônios gastrointestinais, do sistema nervoso central assim como de locais de armazenamento de energia corporal (tecido adiposo). O trato digestório, o ambiente e os centros cerebrais emitem sinais de curta duração, relacionados à alimentação, enquanto que hormônios derivados do tecido adiposo, tais como a leptina, geralmente agem no controle de longa duração da ingestão alimentar [KONTUREK, KONTUREK, PAWLIK e BRZOZOWSKI] (2004). Desta forma, os hormônios que

regulam a ingestão alimentar podem ser didaticamente divididos em mediadores de curta e de longa duração [BATTERHAM, COWLEY, SMALL, HERZOG, COHEN, DAKIN, WREN, BRYNES, LOW, GHATEI, CONE e BLOOM] (2002). Os hormônios de curta duração agem de acordo com o ritmo circadiano da ingestão alimentar, variando, assim, de refeição para refeição. A colecistoquinina (CCK), o peptídeo YY (PYY), o *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e a grelina destacam-se como hormônios que agem dessa forma e desempenham funções opostas na regulação do apetite.

A colecistoquinina é secretada por células endócrinas tipo I do duodeno e jejuno durante as refeições e promove sensação de saciedade, desencadeando o término da refeição [COSTENTIN] (2004). O PYY pertence a uma família de peptídeos clivados de um pré-propeptídeo que inclui o neuropeptídeo Y (NPY) e o polipeptídeo Y pancreático (PP). A forma endógena do peptídeo YY (PYY 1-36 e PYY 3-36) é sintetizada pelo trato gastrointestinal e liberada na circulação após as refeições. O PYY (3-36) é um peptídeo secretado principalmente pelo intestino delgado distal em resposta a presença de produtos da digestão intraluminais, em proporção ao conteúdo calórico da refeição [PEDERSEN-BJERGAARD, HOST, KELBAEK, SCHIFTER, REHFELD, FABER e CHRISTENSEN] (1996). Além da presença de nutrientes na luz intestinal, a liberação de PYY também é estimulada pelo suco gástrico, por CCK, e pela infusão de ácidos biliares no íleo ou no cólon. A secreção do PYY ocorre no período pós-prandial, atingindo seu pico plasmático cerca de 60-90 minutos após a refeição [ONAGA, ZABIELSKI e KATO] (2002). Estudos iniciais sobre PYY administrado perifericamente demonstraram numerosos efeitos no trato gastrointestinal; o PYY retarda significativamente o esvaziamento gástrico, diminui as secreções pancreática e gástrica e a fase cefálica do esvaziamento da vesícula biliar, porém aumenta a absorção pós-prandial de fluidos e eletrólitos pelo íleo. Estudos mais recentes revelaram também um efeito no controle da ingestão alimentar, mostrando diminuição significativa da ingestão alimentar de roedores e em homens por até 12 horas após a aplicação de PYY (3-36) [BATTERHAM, COHEN, ELLIS, LE ROUX, WITHERS, FROST, GHATEI e BLOOM] (2003). O PYY pós-prandial está diminuído em obesos, desta forma, a obesidade não está relacionada à resistência de PYY, tal como ocorre com a leptina, e é possível sugerir que a deficiência de PYY pode estar envolvida na patogênese da obesidade [BATTERHAM, COWLEY *et al*] (2002); [LE ROUX, BATTERHAM,

AYLWIN, PATTERSON, BORG, WYNNE, KENT, VINCENT, GARDINER, GHATEI e BLOOM] (2006); [RENSHAW e BATTERHAM] (2005).

O GLP-1 é um produto do gene pré-proglucagon, o qual é expresso no sistema nervoso central, nas células L do intestino delgado e no pâncreas. A maioria das células L encontram-se no íleo distal e no cólon [HOLST] (1999). A secreção de GLP-1 é estimulada por nutrientes na luz intestinal, primariamente por produtos da quebra de carboidratos e, em menor grau, pela hidrólise de gordura [ROBERGE e BRUBAKER] (1993); [ROCCA e BRUBAKER] (1999). A primeira atividade biológica identificada do GLP-1 foi o estímulo da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. GLP-1 é uma incretina intestinal, ou seja, estimula a secreção de insulina dependente de glicose [KREYMANN, WILLIAMS, GHATEI e BLOOM] (1987). GLP-1 também é um inibidor do esvaziamento gástrico, promovendo redução da velocidade do transito dentro do intestino delgado [WETTERGREN, SCHJOLDAGER, MORTENSEN, MYHRE, CHRISTIANSEN e HOLST] (1993); WISHART, HOROWITZ, MORRIS, JONES e NAUCK] (1998). GLP-1 exerce importante papel na regulação da proliferação das células beta pancreáticas, e na neogênese das ilhotas [BULOTTA, FARILLA, HUI e PERFETTI] (2004); BUTEAU, RODUIT, SUSINI e PRENTKI] (1999); EDVELL e LINDSTROM] (1999). Além disso, foi demonstrado que GLP-1 também possui propriedade anoréticas, porém, o mecanismo exato pelo qual o GLP-1 exerce seu efeito anorético não está completamente elucidado [DONAHEY, VAN DIJK, WOODS e SEELEY] (1998); TOFT-NIELSEN, MADSBAD e HOLST] (1999); TURTON, O'SHEA, GUNN, BEAK, EDWARDS, MEERAN, CHOI, TAYLOR, HEATH, LAMBERT, WILDING, SMITH, GHATEI, HERBERT e BLOOM] (1996).

A grelina, produzida no fundo gástrico, impõe-se como potente estimulador do apetite, e altas concentrações séricas desse hormônio são encontradas momentos antes do início das refeições [TSCHOP, SMILEY e HEIMAN] (2000). Ao término da refeição, os níveis de grelina diminuem rapidamente, reduzindo o apetite [CUMMINGS, WEIGLE, FRAYO, BREEN, MA, DELLINGER e PURNELL] (2002); WREN, SMALL, WARD, MURPHY, DAKIN, TAHERI, KENNEDY, ROBERTS, MORGAN, GHATEI e BLOOM] (2000). A grelina é expressa principalmente no estômago, por células neuroendócrinas no fundo gástrico, e sua secreção é significativamente afetada pelas refeições [DATE, KOJIMA, HOSODA, SAWAGUCHI, MONDAL, SUGANUMA, MATSUKURA, KANGAWA e NAKAZATO] (2000);

HOSODA, KOJIMA, MATSUO e KANGAWA] (2000); LEE, WANG, ENGLANDER, KOJIMA e GREELEY] (2002). A gastrectomia reduz as concentrações plasmáticas de grelina em 65% [ARIYASU, TAKAYA, TAGAMI, OGAWA, HOSODA, AKAMIZU, SUDA, KOH, NATSUI, TOYOOKA, SHIRAKAMI, USUI, SHIMATSU, DOI, HOSODA, KOJIMA, KANGAWA e NAKAO] (2001).

Dentre os mediadores de longa duração, destacam-se a leptina, que é liberada na corrente sanguínea de acordo com a quantidade de tecido adiposo. Leptina é produzida na periferia principalmente por adipócitos do tecido adiposo branco, e seus níveis sanguíneos estão correlacionados ao grau de obesidade [LOFTUS] (1999). A leptina age por meio de receptores (Ob-R) presentes em nervos aferentes viscerais e no núcleo arqueado do hipotálamo. O hipotálamo por sua vez, expressa e libera neuropetídeo Y e proteína relacionada ao agouti (AgRP), que ativa a ingestão de alimentos por meio do núcleo paraventricular (PVN). Dentre as principais funções da leptina destaca-se uma: a comunicação entre o sistema nervoso central e os depósitos de energia periféricos, sob a forma de gordura. A leptina guarda proporção em relação à quantidade de gordura corporal, circula livremente e entra no sistema nervoso central proporcionalmente à sua concentração plasmática. O principal local de ação centra-se no hipotálamo, e a ausência desse hormônio pode desencadear uma série de respostas neuroendócrinas com a finalidade de conservar energia, alterando o balanço entre peptídeos orexigênicos e anorexigênicos [FRIEDMAN e HALAAS] (1998). Assim, quando o nível sérico de leptina diminui, neurônios sensoriais estimulam a ingestão alimentar.

Apenas uma fração pequena dos pacientes obesos apresentam deficiência relativa ou absoluta de leptina, mas a maioria dos obesos tem elevação da leptina plasmática [MAFFEI, HALAAS, RAVUSSIN, PRATLEY, LEE, ZHANG, FEI, KIM, LALLONE, RANGANATHAN e *ET AL*] (1995). Isto sugere resistência às ações da leptina, que parece estar relacionada a uma combinação de fatores [CONSIDINE, SINHA, HEIMAN, KRIAUCIUNAS, STEPHENS, NYCE, OHANNESIAN, MARCO, MCKEE, BAUER e *ET AL.*] (1996); [FOGTELOO, PIJL, FROLICH, MCCAMISH e MEINDERS] (2003), principalmente a alteração do transporte na barreira hematoencefálica e defeitos de sinalização em neurônios responsivos à leptina. Isto pode ser comprovado pela falha na redução de peso após a administração periférica de leptina em ratos cuja obesidade foi induzida por dieta [VAN HEEK, COMPTON,

FRANCE, TEDESCO, FAWZI, GRAZIANO, SYBERTZ, STRADER e DAVIS] (1997). A resistência à leptina pode ser uma consequência da obesidade, entretanto, a redução da sensibilidade à leptina pode contribuir para a etiologia da obesidade. A falta de sensibilidade às ações anoréticas da leptina administrada diretamente no sistema nervoso central pode predizer o desenvolvimento tardio de obesidade em ratos que recebem dieta com alto teor de energia [LEVIN e DUNN-MEYNELL] (2002). Portanto, apesar da deficiência à leptina resultar em efeitos significativos sobre ingestão alimentar, peso corporal e função endócrina, os altos níveis de leptina encontrados em pacientes obesos são muito menos efetivos para reverter a perda de peso [STANLEY, WYNNE, MCGOWAN e BLOOM] (2005). A leptina também tem efeitos no metabolismo da glicose. Estudos demonstram sua ação tanto na regulação da secreção como da resposta tecidual da insulina, possuindo efeitos anti-diabéticos [CHINOOKOSWONG, WANG e SHI] (1999); COHEN, NOVICK e RUBINSTEIN] (1996); SIVITZ, WALSH, MORGAN, THOMAS e HAYNES] (1997).

Outro hormônio proveniente do tecido adiposo é a adiponectina (*Adipocyte Complement-Related Protein of 30 kDa, ACRP30*). Este polipeptídeo tem ação importante na homeostase da glicose e de lipídeos. A adiponectina parece estar relacionada inversamente com a obesidade e a resistência insulínica [WEYER, FUNAHASHI, TANAKA, HOTTA, MATSUZAWA, PRATLEY e TATARANNI] (2001). Níveis diminuídos de adiponectina estão associados com resistência à insulina e hiperinsulinemia, enquanto níveis elevados de adiponectina estão associados com riscos reduzidos de diabetes mellitus tipo II [SPRANGER, KROKE, MOHLIG, BERGMANN, RISTOW, BOEING e PFEIFFER] (2003). A produção de adiponectina está diminuída com o consumo de dietas com alto teor de gordura, levando à resistência a insulina e à obesidade. A adiponectina diminui a síntese de lipídios, assim como diminui a concentração de ácidos graxos livres no sangue [TSAO, LODISH e FRUEBIS] (2002). Indivíduos obesos apresentam níveis sanguíneos baixos de adiponectina, que tendem a aumentar com a perda de peso [FARAJ, HAVEL, PHELIS, BLANK, SNIDERMAN e CIANFLONE] (2003).

Resistina também é uma proteína secretória proveniente do tecido adiposo. É uma proteína rica em cisteína e uma molécula sinalizadora que é induzida durante a adipogênese e secretada por adipócitos. Os níveis sanguíneos de resistina estão aumentados na obesidade induzida por dieta, assim como em modelos genéticos de obesidade e resistência à insulina [STEPPAN, BAILEY, BHAT, BROWN,

BANERJEE, WRIGHT, PATEL, AHIMA e LAZAR] (2001); STEPPAN e LAZAR] (2002). A expressão de resistina está reduzida no tecido adiposo visceral em ratos obesos [MILAN, GRANZOTTO, SCARDA, CALCAGNO, PAGANO, FEDERSPIL e VETTOR] (2002). A captação da glicose estimulada por insulina pelos adipócitos está ampliada pela neutralização da resistina e é reduzida pelo tratamento com resistina em camundongos [STEPPAN, BAILEY *et al*] (2001). Estes achados sugerem que a resistina é um hormônio único, cujos efeitos no metabolismo da glicose são antagônicos aos da insulina. Entretanto, estudos em humanos são controversos. O RNA mensageiro é indetectável no tecido adiposo branco de indivíduos magros, enquanto em indivíduos obesos, apesar da transcrição de resistina ser achada em tecido adiposo branco, não há correlação entre peso corporal, adiposidade, resistência à insulina e níveis de RNA mensageiro de resistina [SAVAGE, SEWTER, KLENK, SEGAL, VIDAL-PUIG, CONSIDINE e O'RAHILLY] (2001).

Insulina também é outro hormônio relacionado ao tecido adiposo. Sua concentração sérica varia consideravelmente após as refeições e no jejum, e os níveis de insulina de 24 horas refletem as reservas de tecido adiposo. A insulina tem locais de ligação específicos no hipotálamo, e a expressão de seus receptores ocorre também em áreas chave para o controle da ingestão alimentar [MARKS e EASTMAN] (1990); MARKS, PORTE, STAHL e BASKIN] (1990). A deficiência de insulina na diabetes é acompanhada de profunda hiperfagia. Região importante para esses efeitos da insulina é o núcleo arqueado do hipotálamo. A regulação do metabolismo da glicose mediada pela insulina é bem conhecido e depende da sua ação direta em tecidos periféricos tais como músculo, fígado e tecido adiposo [DEFRONZO] (1988). Em tecidos periféricos, a ligação da insulina aos seus receptores estimula a auto-fosforilação e a ativação de uma tirosino-quinase intrínseca do receptor de insulina, levando ao recrutamento e fosforilação de membros da família de proteínas que são substratos dos receptores de insulina IRS(1-4). A fosforilação das proteínas IRS, por seu lado, ligação a um domínio homólogo 2 src que contem proteínas sinalizadores, tal como a proteína p85 da subunidade regulatória da fosfatidil-inositol-3 kinase (PI3K), que ativa a subunidade p110 catalítica da PI3K. A ativação da PI3K media a fosforilação do fosfatidil inositol (PI) 4,5-bifosfatase para PI 3,4,5,-trifosfatase (PIP3), a qual recruta e ativa moléculas

subseqüentes [NISWENDER, MORRISON, CLEGG, OLSON, BASKIN, MYERS, SEELEY e SCHWARTZ] (2003); NISWENDER e SCHWARTZ] (2003).

Outros fatores associam-se à regulação da ingestão alimentar. Acredita-se que a presença do bolo alimentar no interior do trato gastrintestinal atue como potente estímulo mecânico capaz de desencadear a distensão gástrica. Receptores químicos no estômago ativam fibras vagais aferentes que se projetam para o núcleo do trato solitário [KLEIN] (2003). Esses sinais induzem à saciedade por meio de conexões entre o núcleo do trato solitário e as regiões hipotalâmicas. Outros sinais provenientes das alças intestinais, como os quimiorreceptores e, provavelmente, os barorreceptores percebem a presença de nutrientes no interior da alça intestinal e também contribuem como agentes reguladores da ingestão alimentar.

2.5 TRATAMENTO

2.5.1 Tratamento Clínico

Os objetivos do tratamento do sobrepeso e obesidade são reduzir e manter o peso por um período prolongado. O tratamento efetivo deve resultar na redução preferencial da gordura abdominal, na melhora das doenças e riscos associados à obesidade, melhora da qualidade de vida e redução nas taxas de mortalidade.

O tratamento clínico da obesidade baseia-se em quatro princípios: redução de calorias ingeridas por meio de dietas e de medicações; aumento do gasto energético mediante aumento da atividade física; controle da absorção alimentar em nível intestinal; e terapia comportamental para reforçar comportamentos direcionados para a perda de peso. Infelizmente, tais formas de tratamento requerem mudanças comportamentais ou uso contínuo de medicações, o que tem sido provado ser extremamente difícil.

A indução da alteração nos hábitos de vida é considerada terapia de primeira linha para a obesidade, possui riscos mínimos e consiste em dieta, exercícios físicos e modificação comportamental. O objetivo básico da dieta é conseguir perda de peso mediante redução das calorias ingeridas, preferentemente

abaixo do gasto energético. Dietas de baixas calorias (800 a 1500 kcal/dia) demonstraram redução, em média, de 8% do peso corporal num período de 6 meses. Dietas de muito baixas calorias (400 a 800 kcal/dia) apresentam perda média de peso de 20 kg após 12-16 semanas. Entretanto, a taxa de manutenção da perda de peso após 1 ano de tratamento é de apenas 5% [National Institutes of Health] (1993). Atividade física isoladamente pode resultar em perda de peso modesta (2 a 3% do peso corporal). A análise baseada em evidências demonstra que terapia comportamental (re-aprendizado de hábitos dietéticos e de exercícios físicos) pode fornecer benefícios adicionais para a perda de peso, mas o tratamento deve ser por longo prazo.

Estes tratamentos, entretanto, são geralmente ineficazes em pessoas morbidamente obesas. Apesar da redução de peso de 5% ter demonstrado melhorar muitas das comorbidades da obesidade, esta diminuição modesta é insuficiente para resultar em benefícios significativos [FISHER e SCHAUER] (2002).

Quando as modificações no estilo de vida não são suficientes para induzir perda de peso, pode ser necessário a adição de agentes farmacológicos para o tratamento da obesidade. Atualmente, o tratamento medicamentoso da obesidade é indicado para pacientes que possuem IMC maior que 30 ou pacientes com IMC entre 27 e 29,9 que apresentam comorbidades, como hipertensão arterial ou diabetes mellitus tipo II [KLEIN] (2003). De acordo com critérios da *Food and Drug Administration* (FDA), para que um determinado medicamento seja considerado eficaz no tratamento da obesidade, deve obedecer a 2 critérios em ensaios clínicos randomizados: 1) a perda de peso média no grupo tratado com a medicação após 1 ano deve ser pelo menos 5% maior do que a perda de peso média no grupo tratado com placebo e 2) uma maior porcentagem de pacientes no grupo tratado com a medicação testada deve perder pelo menos 5% do seu peso inicial comparados com o grupo tratado com placebo [CANNON e KUMAR] (2009).

As drogas utilizadas no tratamento da obesidade, com exceção do orlistat e da sibutramina, são aprovadas para uso temporário, o que dificulta o tratamento, já que obesidade manifesta-se como doença crônica que apresenta recorrência quando a medicação é interrompida [SJOSTROM, RISSANEN, ANDERSEN, BOLDRIN, GOLAY, KOPPESCHAAR e KREMPF] (1998). Com exceção do orlistat, que inibe tanto a absorção quanto a digestão intestinal da gordura, as drogas utilizadas no tratamento da obesidade atuam como agentes inibidores da ingestão

alimentar, reduzindo o volume e a frequência das refeições. Chega-se a esse efeito anorexigênico pela alteração da regulação monoaminérgica no hipotálamo.

A sibutramina induz à saciedade pela inibição da reutilização cerebral da norepinefrina, da serotonina e da dopamina. A perda de 5% a 10% do peso corporal é maior do que o obtido com placebo. Aproximadamente 80% dos pacientes que fazem uso contínuo da sibutramina são capazes de manter a perda de peso e apresentam melhora nos níveis glicêmicos e lipídicos; porém, apenas 13,4% dos pacientes apresentam perda de mais de 10% do peso corporal, e o uso dessa medicação não é livre de efeitos colaterais, dentre os quais se destacam: hipertensão arterial, taquicardia, cefaléia, insônia e constipação [MCMAHON, FUJIOKA, SINGH, MENDEL, ROWE, ROLSTON, JOHNSON e MOORADIAN] (2000).

Outra droga comumente utilizada é o orlistat, que inibe a digestão e a absorção de gorduras pela ligação com lipases intestinais secretadas na luz intestinal. DAVIDSON, HAUPTMAN, DIGIROLAMO, FOREYT, HALSTED, HERBER, HEIMBURGER, LUCAS, ROBBINS, CHUNG e HEYMSFIELD (1999) estudaram o uso de 120 mg de orlistat três vezes ao dia durante dois anos. No primeiro ano, o uso de orlistat foi associado à perda de peso de $8,76 \pm 0,37$ kg comparado com placebo ($5,81 \pm 0,67$ kg), porém durante o segundo ano existiu ganho de peso de $3,2 \pm 0,45$ kg. A utilização dessa droga foi associada à melhora do perfil lipídico e glicêmico. Dentre os efeitos colaterais, destacaram-se aumento no número de evacuações, fezes pastosas ou líquidas e incontinência fecal [DAVIDSON, HAUPTMAN, DIGIROLAMO, FOREYT, HALSTED, HEBER, HEIMBURGER, LUCAS, ROBBINS, CHUNG e HEYMSFIELD] (1999).

Assim, o tratamento farmacológico da obesidade produz perda de peso de aproximadamente 5 a 15% durante o primeiro ano; entretanto, freqüentemente ocorre aumento de peso após a interrupção da farmacoterapia, e a segurança das medicações contra a obesidade ainda é desconhecida, assim como seus efeitos na morbidade e mortalidade destes pacientes [KLEIN] (2003).

2.5.2 Tratamento Cirúrgico

A obesidade mórbida é condição crônica que está associada com riscos aumentados de mortalidade e morbidade. A operação para a obesidade é geralmente considerada como último recurso em pacientes que já tentaram outras formas de tratamento médico (alteração comportamental, dietas, aumento da atividade física ou medicamentos), mas não alcançaram perda de peso permanente. Em 1991 o Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) orientou que o tratamento cirúrgico deve ser recomendado para pacientes que não tiveram sucesso com tratamentos mais conservadores de perda de peso e que possuem IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, ou para pacientes com IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ e que possuam comorbidades de alto risco relacionadas à obesidade [Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement] (1992).

Para pacientes refratários a terapias convencionais, a cirurgia bariátrica impõe-se como método eficaz para induzir perda de peso sustentada e reverter comorbidades. A habilidade de realizar essa operação de forma laparoscópica tem tornado esse procedimento extremamente popular. A frequência de procedimentos bariátricos aumentou mais de 7 vezes entre 1996 e 2002 (de 3,5 a 24 por 100.000 habitantes) [DAVIS, SLISH, CHAO e CABANA] (2006). Destes procedimentos, a derivação gástrica em Y de Roux foi o mais comumente realizado [HENSrud e KLEIN] (2006).

As operações bariátricas baseiam-se em dois princípios: restrição e má-absorção. Uma pequena neo-cavidade gástrica é criada para limitar a quantidade de alimentos ingeridos e induzir à saciedade precoce, e uma derivação gástrica é realizada para limitar a quantidade calórica a ser absorvida pelo intestino. Utilizando um ou ambos desses princípios, muitas técnicas cirúrgicas existem e podem ser didaticamente divididas em três formas: técnicas má-absorptivas, restritivas e mistas.

2.5.2.1 Técnicas Má-absortivas

As técnicas má-absortivas eram utilizados na metade do século vinte. Dentre os procedimentos que induzem má-absorção, destacam-se as derivações jejunoileal e as jejunocolônicas. Em 1953, o Dr. Richard Varco realizou a primeira derivação jejunoileal, e KREMEN, LINNER e NELSON, em 1954, foram os primeiros autores a publicar os efeitos da utilização da derivação jejunoileal como meio capaz de reduzir o peso corporal [KREMEN, LINNER e NELSON] (1954). A derivação intestinal foi realizado sob diversas formas e comprimentos, com anastomose jejunoileal ou jejunocolônica. Tais operações alteram o comprimento do intestino delgado, com o objetivo de provocar a má-absorção. Dentre as vantagens desses procedimentos destaca-se não apenas a grande perda de peso de forma sustentada, mas também o menor esforço do paciente. Apesar dos bons resultados iniciais em relação à perda de peso, tais procedimentos apresentaram elevados índices de morbidade e de mortalidade. Complicações como alterações eletrolíticas, diarreia de difícil tratamento, nefrolitíase, insuficiência hepática, desconforto abdominal e falência da perda de peso são freqüentes [PAYNE e DEWIND] (1969); PAYNE, DEWIND e COMMONS] (1963).

2.5.2.2 Técnicas Restritivas

Os procedimentos restritivos baseiam-se na criação de uma cavidade gástrica pequena, que induz à saciedade precoce, e à criação de uma pequena abertura entre essa neocavidade e o restante do estômago, prolongando assim essa mesma saciedade. Esses procedimentos incluem gastroplastias e bandas gástricas. São operações, do ponto de vista técnico, de fácil realização por não requererem anastomoses nem desvios intestinais, e não estão associadas à má-absorção de proteínas, de minerais e de vitaminas. Porém esses procedimentos requerem a cooperação do paciente, visto que a ingestão de líquido hipercalórico não é inibida pela pequena cavidade gástrica. Dentre as desvantagens destacam-se: dilatação da bolsa gástrica, estenoses e erosões associadas ao uso de materiais protéticos ao

redor da bolsa gástrica. Os métodos restritivos são procedimentos de menor morbimortalidade, entretanto, o resultado em longo prazo não é tão efetivo quanto o dos procedimentos mistos.

PRINTEN e MASON realizaram a primeira gastroplastia horizontal em 1973 colocando um grampeador na pequena curvatura gástrica em direção à grande curvatura gástrica [PRINTEN e MASON] (1973). Apesar de tecnicamente fácil, esse procedimento apresentou recorrência de ganho de peso corporal como consequência devido à dilatação do conduto alimentar e ao rompimento da linha de grampeadores.

MASON, em 1982, descreveu a gastroplastia vertical para tratamento de obesidade. Essa operação baseia-se na realização de gastroplastia vertical, inicialmente realizada com grampeadores sem partição gástrica, e atualmente realizando completa divisão entre a bolsa gástrica e o fundo gástrico [MASON] (1982). A técnica preferida é a gastroplastia vertical com banda, na qual a capacidade da bolsa é de 10 a 20 ml e o diâmetro é de 12 mm. O estoma é ajustado, ou seja, é colocada uma banda externamente à bolsa gástrica composta por um anel de material protético não expansível para prevenir a dilatação do estoma. A literatura apresenta resultados conflitantes a respeito da utilização dessa técnica cirúrgica. Estudo realizado por BALSIGER, POGGIO, MAI KELLY e SARR (2000) documenta bons resultados em apenas 20% dos casos após utilização dessa técnica, com um seguimento de 10 anos. Dos pacientes estudados (70) apenas 14 apresentaram perda maior que 50% do excesso de peso corporal [BALSIGER, POGGIO, MAI, KELLY e SARR] (2000). Contraditoriamente, estudos europeus utilizando a mesma técnica demonstram perda do excesso de peso corporal de 57% em dois anos, 51,6% em 5 anos e de 45,1% em 10 anos. Perda de peso não satisfatória, definida como menor que 30%, ocorreu com 18% dos pacientes que realizaram a gastroplastia clássica descrita por Mason, e em apenas 5% com a completa divisão do estômago entre as linhas de sutura mecânica [ANGRISANI, FURBETTA, DOLDI, BASSO, LUCCHESI, GIACOMELLI, ZAPPA, DI COSMO, VENEZIANI, TURICCHIA, ALKILANI, FORESTIERI, LESTI, PUGLISI, TOPPINO, CAMPANILE, CAPIZZI, D'ATRI, SCIPTONI, GIARDIELLO, DI LORENZO, LACITIGNOLA, BELVEDERESI, MARZANO, BERNATE, IUPPA, BORRELLI e LORENZO] (2003); [TOPPINO, MORINO, CAPUZZI, MISTRANGELO, CARRERA e MORINO] (1999). Nos últimos anos a popularidade da gastroplastia vertical com

banda declinou significativamente. Apesar do baixo índice de complicações em comparação com o derivação gástrica em Y de Roux (RYGB), os resultados em relação à perda de peso não foram tão satisfatórios. Quase todos os estudo que compararam a gastroplastia vertical com a RYGB demonstraram que a RYGB é uma cirurgia que proporciona maior redução de peso [CAPELLA e CAPELLA] (1996).

A banda gástrica laparoscópica ajustável é um procedimento puramente restritivo que foi aprovado apenas em 2001 nos Estados Unidos, após demonstrar resultados excelentes na Europa e na Austrália [O'BRIEN, BROWN, SMITH, MCMURRICK e STEPHENS] (1999). Foi primeiramente desenvolvida por KUZMAK na metade da década de 80. Consiste de uma banda de silicone com um colar interno inflável, que é colocada na porção superior do estômago para criar um reservatório gástrico pequeno. Desta forma, criava-se uma neocavidade de 10 a 15 ml com uma estreita abertura para o restante da cavidade gástrica [KUZMAK, YAP, MCGUIRE, DIXON e YOUNG] (1990). Mediante tal procedimento, tornaram possível aumentar ou diminuir o tamanho da bolsa gástrica, controlando, dessa forma, a ingestão alimentar. A vantagem deste é a reversibilidade do método, além disso, este é um procedimento menos invasivo, pelo fato de não haver nenhuma anastomose gastrointestinal. Por outro lado, este método possui uma série de complicações características, dentre elas: migração do anel, erosão para o interior da cavidade gástrica, dilatação esofágica e reação ao corpo estranho. Estudos australianos demonstram que essa técnica cirúrgica é associada a menor tempo de internação, baixos índices de complicações e perda do excesso de peso corporal de 40 a 70 % [BELACHEW, LEGRAND, VINCENTI, DEFFECHEREUX, JOURDAN, MONAMI e JACQUET] (1995); CHELALA, CADIERE, FAVRETTI, HIMPENS, VERTRUYEN, BRUYNS, MAROQUIN e LISE] (1997); FAVRETTI, CADIERE, SEGATO, BUSETTO, LOFFREDO, VERTRUYEN, ENZI, CANIATO, DE MARCHI e LISE] (1998); O'BRIEN, BROWN *et al*] (1999). De modo geral, a literatura mundial sugere que a banda gástrica laparoscópica ajustável é uma operação benéfica e com riscos de complicação aceitáveis. Em estudo clínico randomizado recente, foi comprovada sua superioridade no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em comparação ao tratamento clínico [DIXON, O'BRIEN, PLAYFAIR, CHAPMAN, SCHACHTER, SKINNER, PROIETTO, BAILEY e ANDERSON] (2008).

A gastrectomia vertical ou "*sleeve gastrectomy*" é um procedimento recentemente adicionado como método isolado de tratamento cirúrgico da

obesidade mórbida. Esta técnica é uma modificação do procedimento criado por Magenstrasse e Mill (MM), que foi desenvolvido para melhorar a técnica de gastroplastia vertical com banda pela criação de um tubo gástrico longo, sem corpo estranho, eliminando o risco de erosão. A gastrectomia vertical difere do procedimento de MM pelo fato ressecar o fundo gástrico desfuncionalizado, o qual é mantido na técnica MM [JOHNSTON, DACHTLER, SUE-LING, KING e MARTIN] (2003). Foi inicialmente descrita em 1999 como parte do procedimento de derivação biliopancreática tipo *Duodenal Switch* [GUMBS, GAGNER, DAKIN e POMP] (2007). A técnica cirúrgica consiste na colocação de sonda orogástrica no estômago, que é então seccionado paralelamente à pequena curvatura com grampeador cirúrgico, ao longo da sonda gástrica, até o ângulo de Hiss. O estômago ressecado é removido da cavidade abdominal. BRETHAUER, HAMMEL E SCHAUER revisaram e resumiram os vários estudos a respeito da gastrectomia vertical em trabalho recente, e encontraram perda de excesso de peso variando de 33 a 85%, com média de 55,4%, e o período e acompanhamento variou de 3 a 60 meses [BRETHAUER, HAMMEL e SCHAUER] (2009). Com relação à resolução de comorbidades, estudo com 93 pacientes demonstrou cura da diabetes mellitus tipo 2 em 66% dos pacientes e melhora em 20% [SILECCHIA, BORU, PECCHIA, RIZZELLO, CASELLA, LEONETTI e BASSO] (2006).

2.5.2.3 Técnicas Mistas

Dentre os procedimentos mistos, destacam-se a derivação gástrica em Y de Roux e as derivações biliopancreáticas, com ou sem desvio duodenal.

2.5.2.3.1 Derivação Gástrica em Y de Roux

A derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) foi desenvolvida por Mason em meados da década de 60, após observar que a gastrojejunostomia em alça (gastrectomia a Billroth II) realizada para tratar a doença ulcerosa péptica, era

também um procedimento catabólico que levada a perda de peso significativa [MASON e ITO] (1969); MASON e ITO] (1967). Inicialmente a transecção gástrica era horizontal, com confecção de reservatório gástrico de 100 a 150 ml, e o trânsito alimentar era reconstituído com gastrojejunostomia em alça. Foi reportada a experiência de 625 pacientes, com resultados de perda de 55% do excesso corporal e redução importante de comorbidades tais como diabetes mellitus e hipertensão arterial [MASON, PRINTEN, BLOMMERS e SCOTT] (1978). Entretanto, devido ao refluxo biliar para o estômago, o procedimento inicial foi subseqüentemente modificado por GRIFFEN, YOUNG e STEVENSON em 1977, que iniciaram a realização de gastrojejunostomia em Y de Roux, para prevenir o refluxo biliar, o que foi um grande avanço na cirurgia bariátrica [GRIFFEN, YOUNG e STEVENSON] (1977).

Em 1983, TORRES, OCA e GARRISON realizaram procedimentos de gastrojejunostomia em Y de Roux e confecção da neocavidade gástrica vertical utilizando a pequena curvatura [TORRES, OCA e GARRISON] (1983).

WITTGROVE, CLARK e SCHUBERT, em 1996, foram os primeiros a descrever a realização laparoscópica da derivação gástrica em Y de Roux. Esses autores criaram uma neocavidade gástrica de 15 a 30 ml, isolada do restante do estômago, e realizaram gastrojejuno-anastomose constituindo uma alça de 75 cm em Y de Roux. A perda do excesso de peso foi de 81% a 95% em 12 e 30 meses, respectivamente, sem registro de ocorrência de mortalidade nesse estudo [WITTGROVE, CLARK e SCHUBERT] (1996).

SCHAUER, IKRAMUDDIN, HAMAD, EID, MATTAR, COTTAM, RAMANATHAN e GOURASH (2003) publicaram uma série de dois mil procedimentos, realizados entre julho 1997 e janeiro de 2003, com pacientes apresentando perda de excesso de peso de 65 a 70% em um período de cinco anos [SCHAUER, BURGUERA, IKRAMUDDIN, COTTAM, GOURASH, HAMAD, EID, MATTAR, RAMANATHAN, BARINAS-MITCHEL, RAO, KULLER e KELLEY] (2003).

BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRABACH e SCHOELLES (2004) analisaram 136 estudos publicados de 1990 a 2003, totalizando 22.094 pacientes, com o objetivo de determinar o impacto da cirurgia bariátrica na perda de peso, mortalidade operatória e redução de sintomas provocados por comorbidades. O IMC médio pré-operatório dos pacientes foi de 46,9. Utilizando-se metanálise, a percentagem de perda de excesso de peso foi de 61,2% para todos os

pacientes, 47,5% para pacientes submetidos à banda gástrica, 61,6% para pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux, 68,2% com gastroplastia vertical, principalmente associada com banda gástrica, e 70,1% com derivação biliopancreática. Constatou-se mortalidade operatória de 0,1% para os procedimentos de banda gástrica e de gastroplastia vertical, 0,5% para *bypass* gástrico e 1,1% para derivações biliopancreáticas com ou sem derivação duodenal. Sintomas associados ao diabetes mellitus tipo 2 foram completamente eliminados pela operação em 76,8% dos pacientes. A hiperlipidemia regrediu os níveis séricos em 70%. A cura da hipertensão arterial ocorreu em 61,7% dos pacientes e completa resolução da apnéia do sono em 85,7% dos pacientes [BUCHWALD, AVIDOR *et al*] (2004).

A derivação gástrica em Y de Roux é atualmente considerada a operação mais segura e eficaz que combina as técnicas restritiva e má-absortiva. A técnica mais comum é a derivação em Y de Roux por via laparoscópica. A operação aberta está reservada para casos difíceis, tais como pacientes com IMC extremamente elevados, hábito corporal andróide e história de operação gastrointestinal. A derivação gástrica em Y de Roux por via laparoscópica é realizada com o uso de 5 ou 6 trocartes de tamanhos variados. O primeiro objetivo é produzir um reservatório gástrico de 15 a 20 ml. O segundo passo é a transecção do jejuno cerca de 30 a 60 cm do ângulo de Treitz. O jejuno distal é trazido em direção ao novo reservatório gástrico como a alça alimentar e a anastomose gastrojejunal pode ser realizada com grampeadores endoscópicos lineares ou circulares, ou pode ser realizada a anastomose manual. O tamanho da alça em Y de Roux é cuidadosamente medido de 75 a 150 centímetros (cm) e neste ponto a alça biliopancreática é reanastomosada à alça em Y de Roux. Os defeitos mesentéricos são fechados para prevenir hérnias internas [SMITH, SCHAUER e NGUYEN] (2008). A resolução das comorbidades relacionadas à obesidade está bem documentada após os procedimentos de derivação gástrica em Y de Roux, incluindo a melhora da diabetes mellitus tipo 2, da resistência à insulina e da tolerância a glicose. A derivação do antro, duodeno e jejuno durante o RYGB pode fornecer benefícios adicionais no tratamento da diabetes pela alteração de mecanismos de sinalização intestinais que são benéficos para o tratamento de resistência à insulina e tolerância a glicose quando comparados com operações restritivas isoladas [RUBINO e GAGNER] (2002).

2.5.2.3.2 Derivação Biliopancreática

A derivação biliopancreática (DBP) foi descrita por SCOPINARO em 1976 [SCOPINARO, GIANETTA, CIVALLERI, BONALUMI e BACHI] (1979). Neste procedimento o intestino delgado era seccionado em sua metade, entre o início do duodeno e 50 cm proximal à válvula ileocecal, criando uma alça alimentar distal à transecção e uma alça biliopancreática proximal [SCOPINARO, GIANETTA *et al*] (1979). O estômago também era seccionado em sua metade e a alça alimentar era anastomosada à porção proximal do estômago seccionado. A porção proximal da alça biliopancreática era fechada e a porção distal era anastomosada ao íleo, 50 cm proximal à válvula íleo cecal, criando a alça comum. Esta operação foi inovadora, uma vez que nenhuma parte do intestino era deixada sem drenagem efetiva, e isto reduziu significativamente muitas das complicações dos procedimentos de derivação jejunoileal e jejunocólica relacionadas à alça cega. Em 1998, SCOPINARO, ADAMI, MARINARI, GIANETTA, TRAVERSO, FRIEDMAN, CAMERINI, BASCHIERI e SIMONELLI relataram a experiência dessa técnica cirúrgica em 2.241 pacientes. A mortalidade associada a esse procedimento foi de 0,5% e a média de perda de peso foi de aproximadamente 75% do excesso de peso corporal em 21 anos. Dentre as complicações associadas, destacou-se: anemia, úlcera gástrica, desmineralização óssea, complicações neurológicas e desnutrição protéica [SCOPINARO, ADAMI, MARINARI, GIANETTA, TRAVERSO, FRIEDMAN, CAMERINI, BASCHIERI e SIMONELLI] (1998).

Modificação da técnica de Scopinaro foi descrita por MARCEAU, BIRON, BOURQUE, POTVIN, HOULD e SIMARD, em 1993 [MARCEAU, BIRON, BOURQUE, POTVIN, HOULD e SIMARD] (1993). Esta técnica incluía uma gastrectomia vertical com ressecção da grande curvatura gástrica, fechamento do duodeno com o uso de grameador, sem a transecção do duodeno, e realização de anastomose ileoduodenal terminolateral. A realização da gastrectomia longitudinal preserva o piloro e a primeira porção do duodeno, o qual impede o desenvolvimento dos sintomas da síndrome de dumping e diminui os riscos de úlceras marginais. Além da modificação da gastrectomia, os autores propuseram a constituição de uma alça de segmento comum de 100 cm, ao invés de 50 cm, como descrito por Scopinaro. O segmento alimentar permaneceu com 250 cm. A quebra da linha de

sutura e a recanalização do duodeno levaram a uma derivação biliopancreática incompleta em alguns pacientes. Posteriormente, MARCEAU, HOUD, SIMARD, LEBEL, BOURQUE, POTVIN e BIRON (1998) realizaram transecção completa do duodeno para prevenir a recanalização. Esta técnica foi então chamada de *duodenal switch* ou desvio duodenal (DS) [MARCEAU, HOULD, SIMARD, LEBEL, BOURQUE, POTVIN e BIRON] (1998). MARCEAU, BIRON, HOULD, LEBEL, MARCEAU, LESCELLEUR, BIERTHO e SIMARD (2007) relataram recentemente os resultados em longo prazo da derivação biliopancreática tipo *duodenal switch* ou desvio duodenal (DBP-DS). Oitenta e dois por cento dos pacientes tiveram mais que 50% de perda de excesso de peso, com média de $73 \pm 19\%$. A mortalidade em 30 dias foi de 1,1% e em 90 dias de 1,3%. Além disso, a resolução de comorbidades é excepcional após DBP-DS. As medicações para diabetes são descontinuadas em 92% dos pacientes, e a prevalência dos pacientes com risco cardíaco maior do que 5 diminuiu 86% [MARCEAU, BIRON, HOULD, LEBEL, MARCEAU, LESCELLEUR, BIERTHO e SIMARD] (2007).

HESS e HESS (1998) estudaram 440 pacientes submetidos ao desvio duodenal e obtiveram, mediante esse procedimento, perda do excesso de peso de 80% em dois anos e de 70% em 8 anos. Complicações ocorreram em 9% dos pacientes, destacando-se dois óbitos perioperatórios, trombose venosa profunda em 0,75%, fístulas em 3,75%, obstrução duodenal em 0,75% e obstrução intestinal em 2%. Reoperações para correção do excesso de perda de peso e perda protética foram realizados em 17 pacientes. Tal procedimento foi associado à regressão de sintomas de comorbidades, e os 36 pacientes que apresentavam *Diabetes mellitus* tipo 2 no pré-operatório puderam abandonar o uso de medicação após a operação [HESS e HESS] (1998).

Recentemente, REN, PATTERSON e GAGNER (2000) realizaram derivação biliopancreática de forma laparoscópica em 40 pacientes com IMC de 60 kg/m^2 . Os procedimentos cirúrgicos basearam-se na confecção de uma cavidade gástrica de 150 a 200 ml, com anastomose do estômago remanescente ao íleo distal a 250 cm do ângulo de Treitz, preservando um canal comum de 100 cm. O índice de conversão foi de 2,5%, e a média de perda de peso em 9 meses foi de 58% do excesso de peso corporal [REN, PATTERSON e GAGNER] (2000).

Devido à excelente perda de peso observada com a DBP-DS, especialmente devido à consistência de resultados em pacientes com IMC superior a 50, esta

operação torna-se mais atrativa para a população de pacientes super-obesos, principalmente por que riscos associados com a realização desta operação devido à necessidade de grandes incisões agora podem ser diminuídos pela realização da operação pela via laparoscópica.

2.6 MODELOS EXPERIMENTAIS DE TRATAMENTO CIRÚRGICO DE OBESIDADE

Estudos iniciais sobre o tratamento cirúrgico da obesidade foram desenvolvidos por KREMEN, LINNER e NELSON (1954). Estes autores realizaram uma série de experimentos em cães para avaliar a perda de peso, utilizando o procedimento de exclusão de 50% do intestino delgado proximal ou distal com reconstrução do trânsito mediante anastomoses jejunoileal ou jejunocolônica. Derivou-se para a pele o segmento excluído, evitando-se, assim, ressecções. Os resultados demonstraram que os cães apresentaram perda significativa de peso, e que a manutenção da válvula ileocecal era associada à menor perda de peso corporal. Posteriormente, esse procedimento ficou conhecido como derivação jejunoileal e, após modificações, começou a ser utilizado em seres humanos [PAYNE, DEWIND *et al*] (1963). Foram também realizados estudos sobre a derivação jejunoileal em ratos. Foi observado perda de peso e diminuição da ingestão alimentar, acompanhada por menor número e volume de refeições. Porém, nesse estudo não foram avaliados parâmetros metabólicos nem complicações clássicas associadas à derivação jejunoileal [KISSILEFF, NAKASHIMA e STUNKARD] (1979).

Em 1979, SCOPINARO, GIANETTA, CIVALLERI, BONALUMI e BACHI, realizaram derivação biliopancreática em 12 cães. O procedimento consistia em gastrectomia parcial com fechamento do coto duodenal, gastrojejuno-anastomose em Y de Roux e anastomose do segmento proximal do jejuno ao íleo distal. Após um ano, esses autores demonstraram que esse procedimento induzia à perda de peso sem complicações associadas e apresentava várias vantagens em relação ao procedimento de derivação jejunoileal [SCOPINARO, GIANETTA, CIVALLERI, BONALUMI e BACHI] (1979).

Os trabalhos experimentais em animais com a técnica de RYGB tiveram início na década de 80, muito após a descrição e o princípio do uso desta técnica em humanos, iniciada por Mason na década de 60. Em 1984, YOUNG, TAYLOR, MCFEE, MILLER e GLEIXER criaram modelo experimental de RYGB em ratos. O modelo experimental consistia na confecção de reservatório gástrico utilizando um grampeador, colocado no fundo do estômago, e realizaram gastrojejunostomia em Y de Roux. O segmento biliopancreático e o Y de Roux possuíam 10 a 12 cm. Os autores avaliaram a perda de peso de ratos que apresentavam resistência à leptina e que foram submetidos à derivação gástrica. Os ratos foram avaliados por um período de 14 dias. Comparando-se com ratos submetidos à laparotomia mediana e dieta livre no pós-operatório, a derivação gástrica foi associado à menor peso corporal, menor ingestão alimentar, menor gastrina sérica e mesma quantidade de insulina sérica. Comparando-se a derivação gástrica com ratos submetidos à laparotomia mediana e que receberam a mesma quantidade calórica consumida pelos ratos submetidos à operação bariátrica, não se registraram diferenças nos parâmetros avaliados [YOUNG, TAYLOR, TAYLOR, MCFEE, MILLER e GLEISER] (1984).

XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI descreveram, em 2002, um novo modelo de derivação gástrica em Y de Roux em ratos. Nesse estudo, utilizaram-se 24 ratos geneticamente obesos, da raça *Zucker*, que são resistentes a leptina. Neste modelo, reservatório gástrico de 20% do estômago original foi produzido com o auxílio de grampeadores mecânicos. Realizou-se transecção do jejuno a 16 cm do ângulo de Treitz, gastrojejunostomia lateroterminal em Y de Roux, e jejunojejunostomia laterolateral a 10 cm da anastomose gastrojejunal. Desta forma, o segmento biliopancreático e o Y de Roux possuíam 16 e 10 cm, respectivamente. Os ratos foram divididos igualmente em três grupos, de acordo com o procedimento cirúrgico realizado e com a quantidade de dieta fornecida durante o pós-operatório: derivação gástrica, laparotomia com dieta *ad libitum* e laparotomia com dieta na mesma quantidade à consumida pelo grupo que foi submetido à derivação gástrica. Concluíram que os ratos submetidos à derivação gástrica apresentaram menor ingestão alimentar, menor tamanho e número de refeições e decréscimo nos níveis séricos de glicose, ácidos graxos, insulina e triglicerídeos [XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI] (2002). Mais recentemente MEGUID, RAMOS, SUZUKI, XU, GEORGE, DAS,

HUGHES, QUINN, CHEN, MARX, CUNNINGHAM, (2004) refinaram a técnica cirúrgica do RYGB em ratos, alcançando resultados de perda de peso semelhantes aos vistos com a operação em humanos [MEGUID, RAMOS, SUZUKI, XU, GEORGE, DAS, HUGHES, QUINN, CHEN, MARX e CUNNINGHAM] (2004). Além de utilizar ratos obesos cuja obesidade foi induzida por dieta, ao invés de utilizar ratos geneticamente modificados, o seu modelo consistia num reservatório gástrico de cerca de 20% do estômago original, alça alimentar de 10 cm, alça biliopancreática de 30 cm e canal comum de cerca de 18 cm. Com este modelo a curva bifásica de perda de peso que é observada e relatada por vários autores em humanos após RYGB, mostra semelhanças marcantes com àquela observada no seu modelo de RYGB em ratos. Perda de peso inicial bastante rápida foi seguida por perda de peso mais gradual e sustentada após a qual o peso estabilizou-se ou apresentou aumento discreto com o tempo [FLANCAUM, CHOBAN, BRADLEY e BURGE] (1997); [SJOSTROM, LINDROOS, PELTONEN, TORGERSON, BOUCHARD, CARLSSON, DAHLGREN, LARSSON, NARBRO, SJOSTROM, SULLIVAN e WEDEL] (2004).

Recentemente, RUBINO e MARESCAUX (2004) descreveram a realização de derivação gastrojejunal com preservação do volume gástrico em ratos. Esses autores tiveram como objetivo o estudo do efeito da exclusão duodenojejunal em ratos espontaneamente diabéticos. Realizaram transecção do duodeno e fechamento do duodeno distal. Posteriormente, o jejuno foi seccionado a 8 cm do ângulo de Treitz, e a anastomose entre o segmento distal de jejuno com o duodeno foi realizada de forma terminoterminal. Reconstituiu-se o trânsito biliopancreático com anastomose jejunojejunal terminolateral a 12 cm da anastomose gastrojejunal. Após 3 semanas, houve melhora significativa dos níveis glicêmicos, da tolerância à glicose, de ácidos graxos livres e de colesterol. Porém, não se registraram diferenças na ingestão alimentar e no peso corporal. Os autores concluem que a derivação duodenojejunal pode controlar a diabetes mellitus tipo 2 sem a necessidade de perda de peso concomitante [RUBINO e MARESCAUX] (2004). Esse estudo confirma resultados observados em humanos nos quais, após derivação gástrica, a melhora dos parâmetros glicêmicos ocorre antes mesmo de perda de peso significativa, sugerindo que o intestino proximal participa da patogênese da DM2 [PORIES] (2004).

STRADER, VAHL, JANDACEK, WOODS, DALESSIO e SEELEY, em 2004, realizaram transposição ileal em ratos com o objetivo de avaliar a absorção intestinal e a produção de peptídeos anorexigênicos pelo íleo terminal. Assim, realizaram a secção de 10 cm de íleo terminal, entre 5 e 15 cm proximal à válvula ileocecal, e anastomose desse segmento ao jejuno proximal, a 5 cm do ângulo de Treitz, mediante anastomoses termino-terminais. O trato intestinal permaneceu com o mesmo comprimento. Com esse modelo experimental, as células neuroendócrinas do íleo terminal foram expostas ao bolo alimentar precocemente. Ratos submetidos à transposição intestinal apresentaram maior perda de peso e menor ingestão alimentar, comparados a ratos-controle submetidos a anastomoses intestinais. Ratos submetidos à transposição intestinal apresentaram aumento na síntese de peptídeos intestinais anorexigênicos, como GLP-1 e de PYY. Não houve diferença na absorção intestinal. Os autores concluíram que a perda de peso foi associada ao aumento na secreção de GLP-1 e PYY, sugerindo que operações que alteram a anatomia do trato gastrointestinal alteram a função neuroendócrina, contribuindo para a perda de peso, mesmo sem diminuição da absorção intestinal [STRADER, VAHL, JANDACEK, WOODS, D'ALESSIO e SEELEY] (2005). Como se constata, os mecanismos da perda de peso e da diminuição da ingestão alimentar associada a esse procedimento necessitam de melhor elucidação.

Desde a criação do modelo experimental de derivação gástrica em Y de Roux por MEGUID, RAMOS, SUZUKI, XU, GEORGE, DAS, HUGHES, QUINN, CHEN, MARX, CUNNINGHAM, (2004), novos estudos vem sendo realizados com outros modelos de derivação gástrica em Y de Roux [MEGUID, RAMOS *et al*] (2004). STYLOPOULOS, DAVIS, PETTIT, RATTNER E KAPLAN, 2005 criaram um modelo de ratos obesos com dieta com alto teor de gordura (60% do total de energia na forma de gordura, 20% de carboidratos e 20% de proteínas). O procedimento cirúrgico consistia em secção do estômago na transição do estômago glandular do estômago proximal e confecção de gastrojejunostomia em Y de Roux. A extensão da alça alimentar era de 10 cm e da alça biliopancreática de 15-18 cm. Em seu modelo experimental, os autores demonstraram que o RYGB está associado com uma diminuição dos níveis séricos de grelina, postulando um papel importante da grelina no sucesso da RYGB.

SHIN, ZHEN, TOWNSEND, SIGALET E BERTHOUD também desenvolveram um modelo experimental de RYGB no qual a obesidade foi induzida

por dieta hipergordurosa. O procedimento consistia em confecção de reservatório gástrico de 20% do tamanho original, alça alimentar (ou alça em Y) de 15 cm, alça biliopancreática de 40 cm e canal comum de 35 cm. O detalhe de seu experimento foi a cateterização da veia jugular cerca de 3 a 4 meses após o RYGB, a qual possibilitou a mensuração dos hormônios de forma seqüencial (10, 20, 35, 60 e 90 minutos) após a administração de alimentação composta, que consistia de ensure sabor chocolate. Os autores observaram completa reversão de hiperleptinemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia, assim como da intolerância à glicose pós-prandial vistas nos ratos obesos, após a RYGB. Além disso, houve aumento significativo nos níveis de GLP-1 e PYY, assim como supressão da grelina pós-prandial, nos ratos submetidos à RYGB [SHIN, ZHENG, TOWNSEND, SIGALET e BERTHOUD] (2010). TICHANSKY, BOUGHTER JR, HARPER, GLATT e MADAN também desenvolveram um modelo de derivação gástrica em Y de Roux, que consistia num reservatório gástrico de 1 a 2 cm, com alça biliopancreática de 10 cm e alça do Y de Roux de 15 cm. A perda de peso observada com este modelo foi de 11% do peso inicial 4 semanas após a operação [TICHANSKY, BOUGHTER, HARPER, GLATT e MADAN] (2008).

Recentemente, MEIRELLES, AHMED, CULNAN, LYNCH, LANG E COONEY em 2009 estudaram também ratos *Zucker* para avaliar os mecanismos responsáveis pela homeostasia da glicose após a derivação gástrica em Y de Roux. Os autores observaram aumento de PYY, GLP-1 e insulina pós-prandial em ratos *Zucker* submetidos à RYGB.

3 MATERIAL E MÉTODO

O protocolo experimental desta pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; para o desenvolvimento de tal protocolo foram adotados os princípios éticos para experimentação em animais [SILVA JR, ZUCOLOTO e BEER JR] (1998). Este estudo foi realizado no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Universidade Estadual de Nova Iorque, em Syracuse, Estados Unidos, e foi aprovado pelo Comitê para uso de Animais, da mesma Instituição.

3.1. CONDIÇÕES DO ESTUDO E MODELO DE OBESIDADE

Ratos Sprague Dawley (Charles River, Wilmington, MA) machos com 3 a 6 semanas de idade, pesando entre 40 e 70 gramas, foram submetidos a um período de 7 dias de aclimação assim que chegaram ao laboratório da SUNY Upstate Medical University em Syracuse, Nova Iorque. Os ratos foram mantidos em gaiolas metabólicas em condições de estudo constantes: ciclo claro/escuro de 12 horas; temperatura de $26\pm 1^{\circ}\text{C}$, 45% de umidade relativa e tiveram livre acesso às dietas e água potável.

O método de LEVIN, DUNN-MEYNELL E ROUTH (1999) foi utilizado para promover obesidade nos ratos. Ratos com 3 a 6 semanas de idade foram alimentados com dieta com alto teor energético (High Energy Diet - HED, D12266, Research Diets®, New Brunswick, NJ) por 15 a 17 semanas até tornarem-se obesos. A HED (*high energy diet* – dieta com alto teor de calorias) tinha como composição 4.5 Kcal/g, das quais 21% consistia de proteína, 31% de gordura e 48% de carboidratos (50% sucrose). No estudo de 90 dias, os ratos receberam suplemento líquido (Boost-Plus®, Novartis, Fremont, MI) que foi adicionado a sua dieta *ad libitum* por 4 semanas. Boost-Plus® fornece 1.5 kcal/ml, com 15% de proteína, 35% de gordura e 50% de carboidratos. Após 15-17 semanas desta dieta com alto teor de calorias (HED) os ratos eram estratificados para seus respectivos grupos de estudo.

Três grupos de ratos foram estudados por 14, 28 e 90 dias (ver Desenho Experimental, FIGURA - 1.)

3.2. DESENHO EXPERIMENTAL E GRUPOS DE ESTUDO

Uma série de experimentos foram realizados em 102 ratos obesos, em que o tempo de estudo após o procedimento cirúrgico foi progressivamente aumentado, de 14 dias, inicialmente, para 90 dias no estudo final. Em cada experimento a alimentação com dieta rica em energia induzia a produção de ratos obesos (Figura - 2), que eram estratificados de acordo com seu peso corporal antes de ser designados randomicamente para os respectivos grupos: 1) derivação gástrica em Y de Roux (RYGB), 2) grupo controle com trato gastrointestinal intacto (Ob), submetido à laparotomia exploradora, e 3) grupo de alimentação pareada submetido à laparotomia exploradora (PF). O grupo de alimentação pareada (PF) recebia a média da quantidade de alimentos que era ingerida pelos ratos submetidos à derivação gástrica em Y de Roux.

Experimento 1: a análise diária do peso e da ingestão calórica era obtida por 14 dias em 32 ratos (Obeso, n=10; RYGB, n=10; e PF, n=12). Quatorze dias após o procedimento cirúrgico os ratos foram mortos por decapitação para a análise de índices bioquímicos, metabólicos e morfométricos.

Experimento 2: o mesmo protocolo de experimento 1 foi utilizado, porém o estudo prolongou-se até 28 dias após os procedimentos cirúrgicos em 36 ratos (12 por grupo). Após 28 dias os ratos foram mortos por decapitação para a análise bioquímica, metabólica e morfométrica.

Experimento 3: o estudo estendeu-se por 90 dias em 34 ratos (Ob, n=10; RYGB, n=13; e PF, n=11). Após 90 dias os ratos foram mortos por decapitação para a análise bioquímica, metabólica e morfométrica.

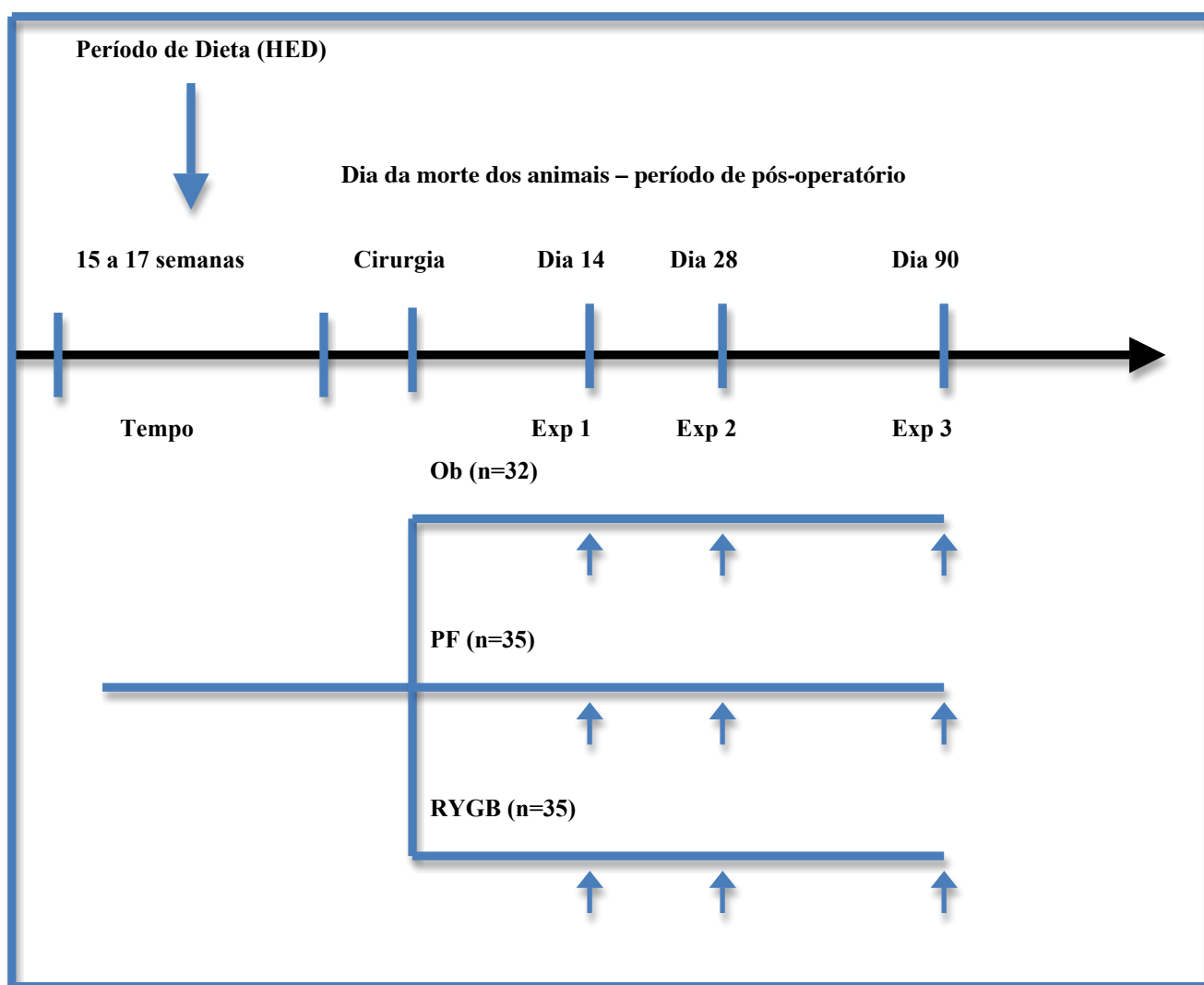


FIGURA 1 – DESENHO EXPERIMENTAL

FONTE: O autor (2010)

Nota - HED – Dieta rica em energia (*high energy diet*); Exp 1 – experimento 1; Exp 2 – experimento 2; Exp 3 – experimento 3.

3.3 ANESTESIA

Para os procedimentos cirúrgicos os ratos foram deixados em jejum por 16 a 18h. A anestesia utilizada foi uma mistura de ketamina e xilazina (200mg:5mg,

0,8ml/kg; intraperitoneal) após indução anestésica com isoflurano inalatório (Baxter®, Chicago, IL).

A morte dos animais foi realizada por meio de decapitação após breve anestesia com isoflurano inalatório (Baxter®, Chicago, IL). Os ratos permaneciam em jejum de 12 horas previamente à decapitação.

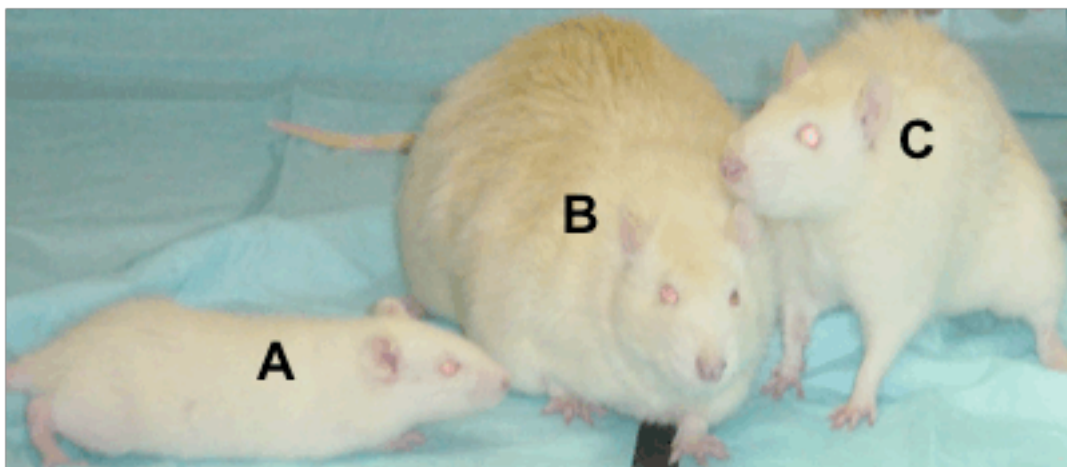


FIGURA 2 – RATOS SPRAGUE DAWLEY NAS DIFERENTES ETAPAS DO EXPERIMENTO

NOTA: Ratos Sprague Dawley com 3 a 6 semanas de idade (40 a 70 grams) (A); Ratos Sprague Dawley obesos, 15 a 17 semanas após receberem dieta com alto teor de energia (B); Ratos Sprague Dawley pós RYGB (C).

3.4 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Derivação gástrica em Y de Roux (RYGB): Os animais foram colocados em decúbito dorsal e os membros fixados em abdução. A região operatória foi demarcada com a aplicação de campos cirúrgicos estéreis. Após incisão mediana supra-umbilical de aproximadamente 2 cm para acesso à cavidade abdominal, os ligamentos gastro-hepático e gastro-esplênico eram seccionados para acesso à pequena e grande curvatura gástrica. O fundo gástrico foi individualizado e uma nova cavidade gástrica foi criada mediante sutura mecânica com grampeador linear (ENDOPATH ELC 35mm, Ethicon®, Cincinnati, OH), disposto 2 a 3 mm abaixo da junção gastroesofágica. Assim, foi criada uma cavidade gástrica com 20% do volume

original do estômago. Pontos separados de poliglactina 5-0 foram colocados reforçando as duas linhas de sutura mecânica.

O jejuno foi seccionado 30 cm distalmente ao ângulo de Treitz. A extremidade distal era anastomosada à bolsa gástrica com 8 pontos, sutura interrompida de poliglactina 5.0. O segmento proximal do jejuno foi fechado com sutura contínua de poliglactina 5-0 e anastomose jejunojejunal latero-lateral de 8-10 milímetros foi confeccionada com sutura interrompida de poliglactina 5-0, a 10 cm da anastomose gastrojejunal (ver FIGURA 3 e 4) A incisão mediana era fechada em 2 planos, com utilização de poliglactina 3-0 no plano músculo-aponeurótico e na pele. Após o procedimento cirúrgico, hidratação foi realizada com 20 ml de solução salina 0,9% aplicada no subcutâneo. O procedimento final consistia de um reservatório gástrico de 20% do tamanho original, de alça alimentar de 10 cm, alça biliopancreática de 30 cm e canal comum de ~18 cm.

Laparotomia exploradora: ratos do grupo controle (Ob) e alimentação pareada (PF) foram submetidos a jejum pré-operatório de 16 a 18 horas. Após a anestesia, realizou-se tricotomia da região abdominal e antissepsia da região operatória com polivinilpirrolidona 1% de iodo ativo. Após a colocação de campos estéreis, a laparotomia exploradora era realizada por meio de incisão mediana supra umbilical de aproximadamente 2 cm. Esôfago, estômago e as alças intestinais eram manipulados e a incisão permanecia aberta pelo mesmo período da operação de derivação em Y de Roux. A laparotomia foi fechada por sutura em 2 planos (músculo-aponeurótico e pele) com poliglactina 3-0.

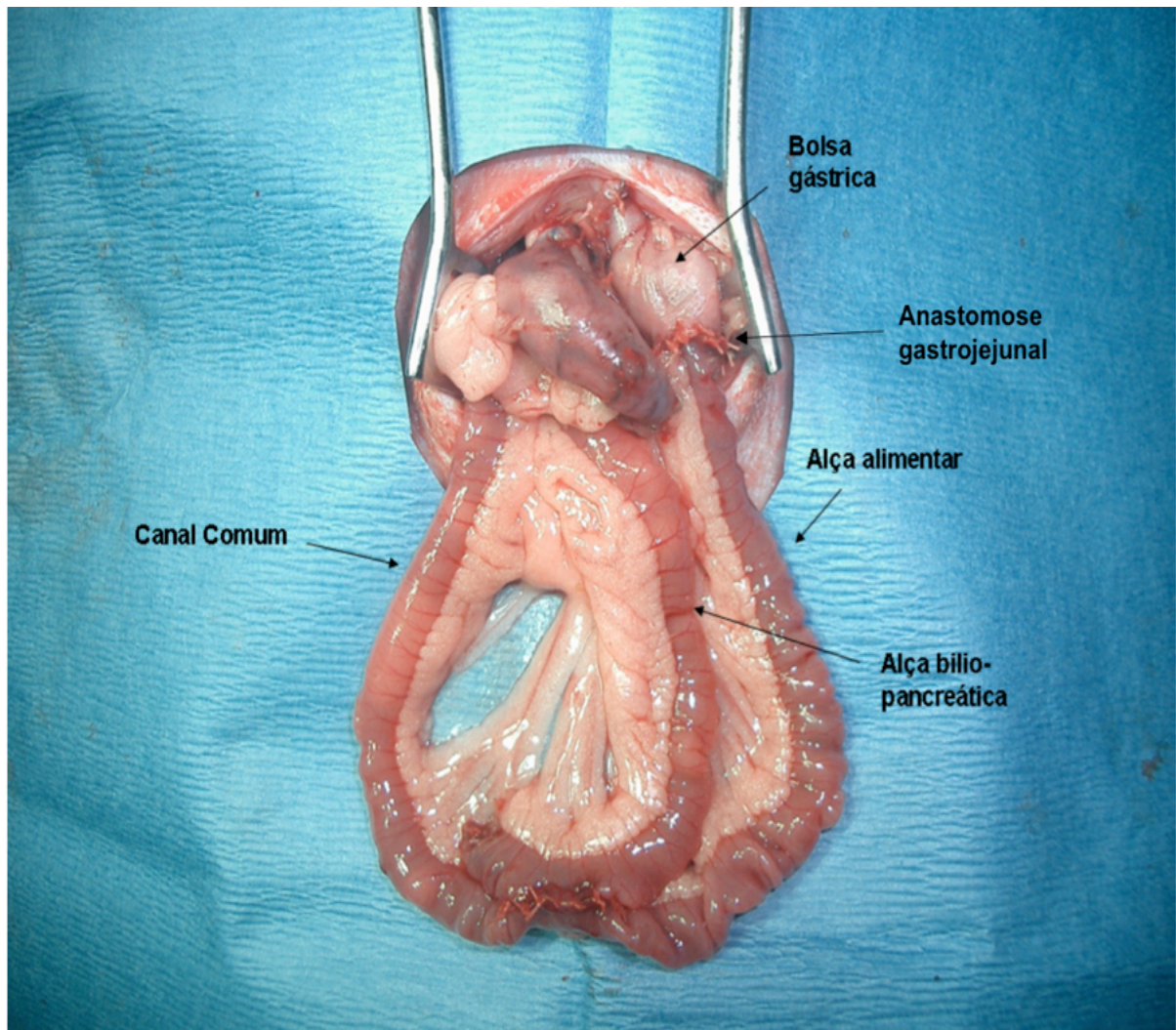


FIGURA 3 – MODELO EXPERIMENTAL DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX (RYGB).

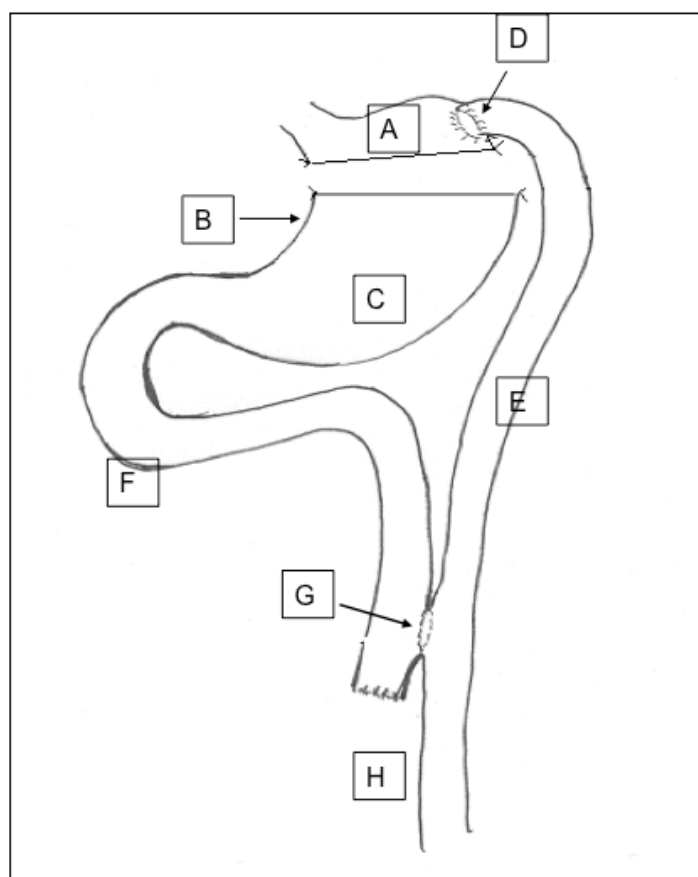


FIGURA 4 – ESQUEMA DO MODELO EXPERIMENTAL DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX

NOTA - A: reservatório gástrico (20% do tamanho original do estômago); B: pequena curvatura gástrica; C: estômago excluído; D: Anastomose Gastrojejunal; E: Alça Alimentar (10 cm); F: Alça Biliopancreática (30 cm); G: Anastomose Jejunojejunal Latero-Lateral; H: Alça Comum (~18 cm).

3.5 CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

O controle da dor pós-operatória foi realizado com hidrocloreto de buprenorfina (Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Richmond, VA), 0,05 mg/kg, que foi administrado duas vezes ao dia no período pós-operatória, durante 3 dias. Os ratos também recebiam diariamente 20 ml de solução salina subcutânea para hidratação, por um período de 3 dias após o procedimento cirúrgico.

Os ratos submetidos a procedimento cirúrgico receberam dieta líquida por um período de 7 dias, que consistia de Boost-Plus® (Novartis, Fremont, MI). Após a dieta líquida inicial, os ratos receberam dieta padrão regular *ad libitum* (Dieta #5008; Ralston Purina, St. Louis, MO), a qual foi oferecida até o final dos experimentos (constituintes da dieta padrão: 3,5 kcal/g; 6,5% gordura, 49% carboidrato e 23% de proteína).

3.6 VARIÁVEIS AVALIADAS

Ingestão alimentar e Peso: o peso e a ingestão calórica foi medida diariamente entre 7 e 9 horas da manhã.

Análise dos depósitos de Gordura: Ratos dos grupos Ob, RYGB e PF foram decapitados sob anestesia com isoflurano nos dias 14, 28 e 90 de pós operatório após período de 12 horas de jejum . O tecido adiposo retroperitoneal, do epidídimo, mesentérico e do subcutâneo foi dissecada, removida e pesada.

Análise bioquímica: após a decapitação, sangue venoso e arterial misturados foram colocados em tubos de ensaio e centrifugados numa frequência de 3.000 rpm durante 10 minutos a 4°C. As amostras de plasma foram separadas e armazenadas por um período limitado a -80°C antes da análise. Todas as amostras foram analisadas duas vezes. Glicose, ácidos graxos livre e triglicerídeos foram avaliados por meio de kits colorimétricos enzimáticos (WAKO®, Richmond, VA). Insulina, resistina, adiponectina (ALPCO®, Windham, NH), leptina (R&D Systems®, Minneapolis, MN), peptídeo YY (DSL, Chicago, IL), grelina (Linco Research, St. Charles, MO), GLP-1 e colecistoquinina (Phoenix®, Belmont, CA) foram avaliados por meio de kits de ensaio imunoenzimático (ELISA – enzyme-immunoassay kits).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise da ingestão calórica, peso corporal, parâmetros bioquímicos e peso do tecido adiposo, utilizou-se a análise de variância ANOVA. Quando a análise

da variância rejeitou a hipótese de não diferença entre os grupos, a comparação múltipla com teste de Tukey foi realizada para assegurar erro menor que 5% na avaliação conjunta dos resultados. Dados são expressos em média \pm erro padrão. Foi adotado o nível de confiança de 95% em todas as análises estatísticas.

3.8 NORMAS TÉCNICAS

As normas técnicas utilizadas neste trabalho seguiram as orientações determinadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR-6023), de 1989, e pelas Normas para Apresentação de Trabalhos da Universidade Federal do Paraná (2007).

4 RESULTADOS

4.1 ALTERAÇÕES NA INGESTÃO CALÓRICA A PESO CORPORAL

No experimento 1, antes do procedimento cirúrgico não houve diferença na ingestão calórica (Ob vs. RYGB vs PF: $68,5 \pm 4,3$ kcal/d vs. $70,5 \pm 3$ kcal/d vs. $69,9,0 \pm 4,6$ kcal/d – FIGURA 5 - A) e no peso corporal (FIGURA 6 - A) entre os 3 grupos de ratos. No dia 14, o peso corporal diminuiu nos 3 grupos. No grupo Ob diminuiu para $515 \pm 7,0$ g, enquanto nos grupos RYGB e PF, o peso corporal diminuiu para $389 \pm 12,4$ e $440,6 \pm 7,2$ g (perda 27% e 17,3% do peso corporal, respectivamente; $p < 0,05$) em relação ao dia 0. Entretanto, os grupos RYGB e PF consumiram a mesma quantidade de calorias ($31,6 \pm 6,5$ kcal/d), enquanto que o grupo Ob consumiu $70 \pm 2,1$ kcal/d. A alteração de peso nos grupos RYGB e PF reflete a perda de peso rápida promovida pela combinação estresse operatório e restrição calórica.

No experimento 2, no dia 28 os grupos RYGB e PF estavam consumindo $71,6 \pm 6,8$ kcal/dia (FIGURA 5 - B), porém tinham perdido 22% e 13,8% do peso corporal (FIGURA 6 - B), respectivamente. O peso corporal dos grupos RYGB e PF era de $409,9 \pm 10,9$ e $456,8 \pm 9,4$ ($p < 0,05$), respectivamente. O grupo Ob (controle) pesou $535,6 \pm 6,6$ e ganhou 1% do seu peso corporal (FIGURA 5 - B) e estavam consumindo $76,8 \pm 7,3$ kcal/d. Desta forma, apesar do grupo RYGB consumir a mesma quantidade de calorias que o grupo PF, o grupo RYGB apresentou maior perda de peso que o grupo PF ($p < 0,05$).

No Experimento 3, como está demonstrado na FIGURA 6 - C, o peso pré-operatório dos ratos foi maior do que nos experimentos 1 e 2 devido à suplementação alimentar com Boost-Plus® realizada nos ratos do experimento 3 durante as últimas 4 semanas de alimentação rica em gordura no período pré-operatório. No final do experimento (dia 90), o grupo RYGB havia perdido 30% do seu peso corporal em relação ao dia 0 ($538,4 \pm 33,2$ vs. $756,6 \pm 7,5$; $p < 0,05$), como demonstrado na FIGURA 5 - C. Além disso, o grupo RYGB pesava menos que o grupo PF ($538,4 \pm 33,2$ g vs. $661,3 \pm 23,9$ g; $p < 0,05$); que perdeu apenas 11,5% do peso corporal em relação ao dia 0. O grupo Ob, por outro lado, ganhou 4,2% do peso corporal, pesando $801,4 \pm 15,2$ no dia 90 do experimento. A ingestão calórica no

dia 90, por outro lado, permaneceu maior no grupo Ob ($80,95 \pm 5,07$), porém houve acréscimo na ingestão calórica nos grupos RYGB e PF ($55,88 \pm 10,55$ e $58,66 \pm 10,90$, respectivamente – FIGURA 5 - C).

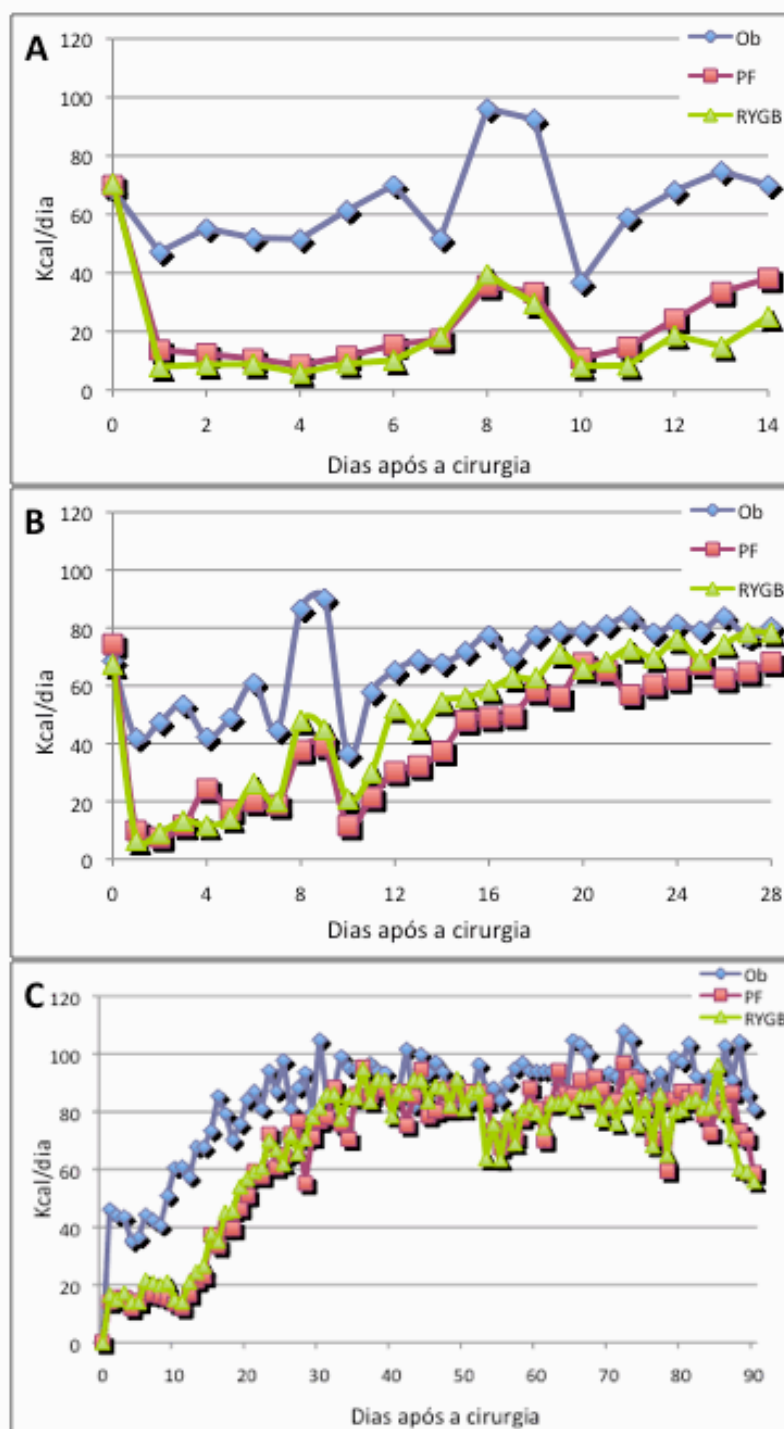


FIGURA 5 – INGESTÃO CALÓRICA NOS EXPERIMENTOS 1 (A); 2 (B); E 3 (C) EM RELAÇÃO AO TEMPO PÓS-OPERATÓRIO

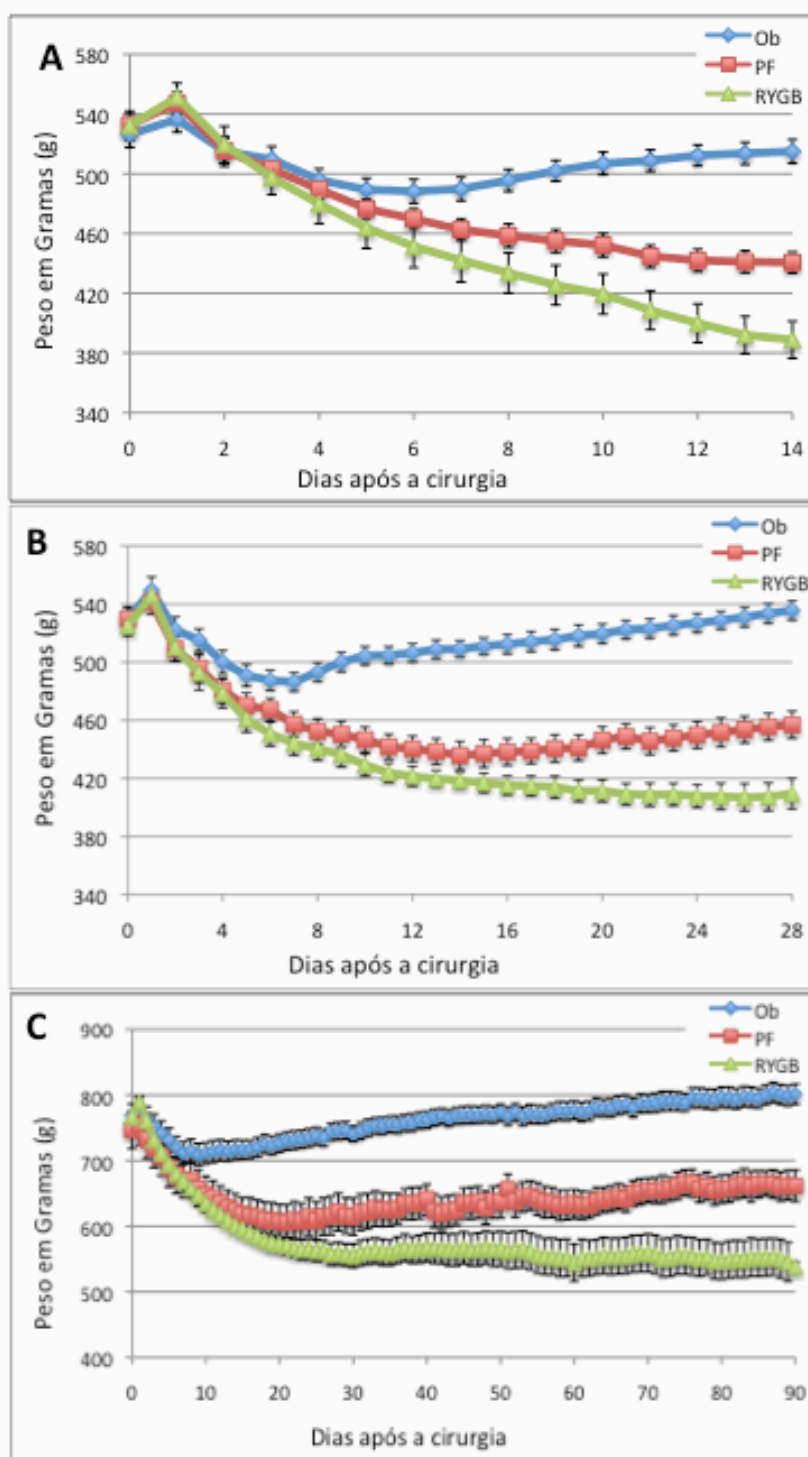


FIGURA 6 – ALTERAÇÃO DO PESO NOS RATOS DOS EXPERIMENTOS 1(A), 2 (B) E 3 (C) EM RELAÇÃO AO TEMPO DE PÓS-OPERATÓRIO

4.2 ALTERAÇÕES DOS DEPÓSITOS DE GORDURA CORPORAL

No experimento 1, no dia 14, ocorreu diminuição de todos os depósitos de tecido adiposo no grupo RYGB versus (vs) Ob, especificamente retroperitoneal ($7,1 \pm 0,8$ g vs. $11,8 \pm 0,9$ g), epidídimo ($7,9 \pm 0,8$ g vs. $10,6 \pm 0,6$ g), mesentérico ($4,6 \pm 0,5$ g vs. $5,9 \pm 0,5$ g) e subcutâneo ($7,5 \pm 0,8$ g vs $13,9 \pm 1,2$ g). Também houve diminuição em todos os depósitos de tecido adiposo no grupo PF em relação ao grupo Ob; retroperitoneal ($8,7 \pm 0,9$ g vs. $11,8 \pm 0,9$ g), epididimal ($8,8 \pm 0,9$ g vs. $10,6 \pm 0,6$ g), mesentérica ($4,0 \pm 0,6$ g vs. $5,9 \pm 0,5$ g) e subcutânea ($9,6 \pm 0,8$ g vs. $13,9 \pm 1,2$ g). A diminuição em todos os depósitos de tecido gorduroso, exceto tecido adiposo mesentérico, foi maior no grupo RYGB, em comparação com os grupos PF e Ob (ver FIGURA 7 - A).

No Experimento 2, 28 dias após a derivação gástrica, o grupo RYGB teve redução de todos os depósitos de tecido adiposo comparados ao grupo Ob; retroperitoneal ($6,2 \pm 0,5$ vs. $11,9 \pm 0,8$ g), epididimal ($5,9 \pm 0,4$ g vs. $10,8 \pm 0,7$ g), mesentérica ($3,1 \pm 0,3$ g vs. $5,3 \pm 0,5$ g) e subcutânea ($7,6 \pm 0,5$ g vs. $13,1 \pm 1,0$ g). Quando comparados ao grupo PF, o grupo RYGB teve uma diminuição de todos os depósitos de tecido adiposo; exceto o depósito mesentérico, que foi semelhante nos dois grupos ($3,1 \pm 0,3$ g vs. $2,9 \pm 0,3$ g) (ver FIGURA 7 - B).

No Experimento 3, o grupo RYGB, em comparação ao grupo controle, (Ob) apresentou diminuição em todos os depósitos de tecido adiposo mensurados; retroperitoneal ($9,8 \pm 3,2$ g vs. $35,0 \pm 3,1$ g), epididimal ($5,6 \pm 1,2$ g vs. $16,0 \pm 0,7$ g), mesentérica ($4,1 \pm 0,8$ g vs. $13,2 \pm 0,9$ g) e subcutânea ($9,7 \pm 3,8$ g vs. $36,4 \pm 3,4$ g). Entre os grupos RYGB e PF, RYGB apresentou diminuição de todos os depósitos gordurosos, exceto tecido adiposo mesentérico ($4,1 \pm 0,8$ vs. $5,2 \pm 0,9$) (ver FIGURA 7 - C).

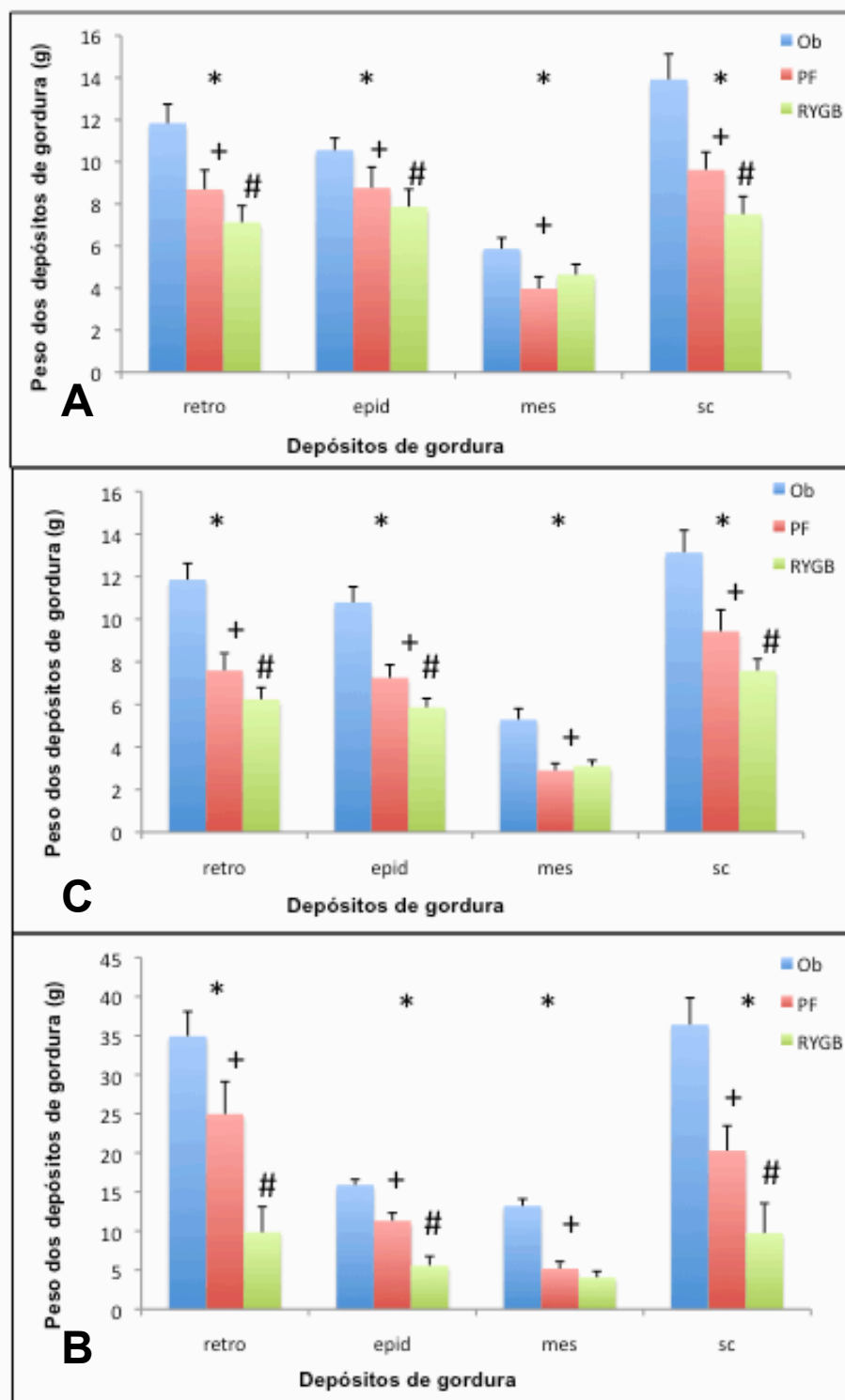


FIGURA 7 – ALTERAÇÃO DOS DEPÓSITOS DE GORDURA NOS EXPERIMENTOS 1 (A), 2 (B), E 3 (C).

NOTA - retro=retroperitoneal; epi=epididimal; mes=mesentérica; sc=subcutânea.

$p \leq 0,05$ para RYGB versus Ob (*); PF versus SO (+); RYGB versus PF (#)

4.3. ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

No experimento 1 concentração plasmática de glicose diminuiu no grupo RYGB em comparação ao grupo Ob, porém não houve diferença entre os grupos PF vs. Ob. Não houve diferença nos valores de ácidos graxos livres entre os grupos, porém houve diminuição dos níveis de triglicerídeos nos grupos RYGB e PF em comparação ao grupo Ob. Insulina e leptina diminuíram nos grupos RYGB e PF em comparação ao grupo Ob. Houve diminuição nos níveis de adiponectina no grupo RYGB vs Ob, enquanto não houve diferença nos níveis plasmáticos de resistina entre os grupos (TABELAS 3). Os valores de PYY foram maiores no grupo RYGB versus Ob e PF (FIGURA 8).

No experimento 2, os valores de glicose foram similares em todos os grupos (TABELA 4). O nível plasmático de ácidos graxos livres foi menor no grupo RYGB em comparação ao grupo Ob. Entretanto, o nível plasmático de triglicerídeos, leptina e insulina foi inferior nos grupos RYGB e PF vs. Ob. Por outro lado, houve aumento da adiponectina no grupo RYGB vs. Ob. A concentração PYY foi superior no grupo RYGB versus Ob e PF (FIGURA 8).

No experimento 3 houve diminuição da glicose plasmática nos grupos RYGB e PF vs Ob (ver TABELA 5). O grupo RYGB apresentou queda mais pronunciada da concentração da glicose do que o grupo PF ($p < 0,05$). Os valores de ácidos graxos livres foram similares entre os grupos, porém a concentração de triglicerídeos foi inferior no grupo RYGB em comparação ao grupo Ob. Os níveis de insulina e leptina diminuíram nos grupos RYGB e PF. Não houve alteração da adiponectina, porém os níveis de resistina diminuíram no grupo RYGB em comparação ao grupo Ob. Nos ratos RYGB vs Ob e PF, os níveis grelina plasmática foram inferiores, enquanto os de PYY foram superiores aos dos grupos Ob e PF. Não houve diferença nos valores plasmáticos de CCK e GLP-1 entre os 3 grupos. A FIGURA 8 mostras as concentrações de PYY nos dias 14, 28 e 90 de pós-operatório, em todos os períodos os estudados, os valores de PYY foram maiores nos ratos RYGB do que nos ratos Ob e PF. A FIGURA 9 resume as alterações dos hormônios gastrointestinais no experimento 3.

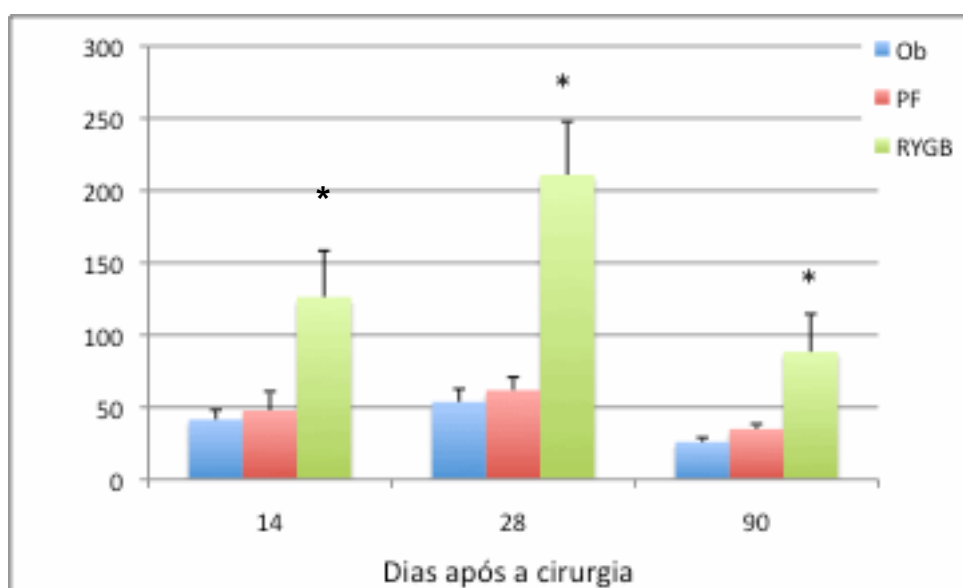


FIGURA 8 – ALTERAÇÃO DO PYY NOS EXPERIMENTOS 1, 2 E 3.

NOTA - $p \leq 0,05$ para RYGB versus Ob e RYGB versus PF (*)

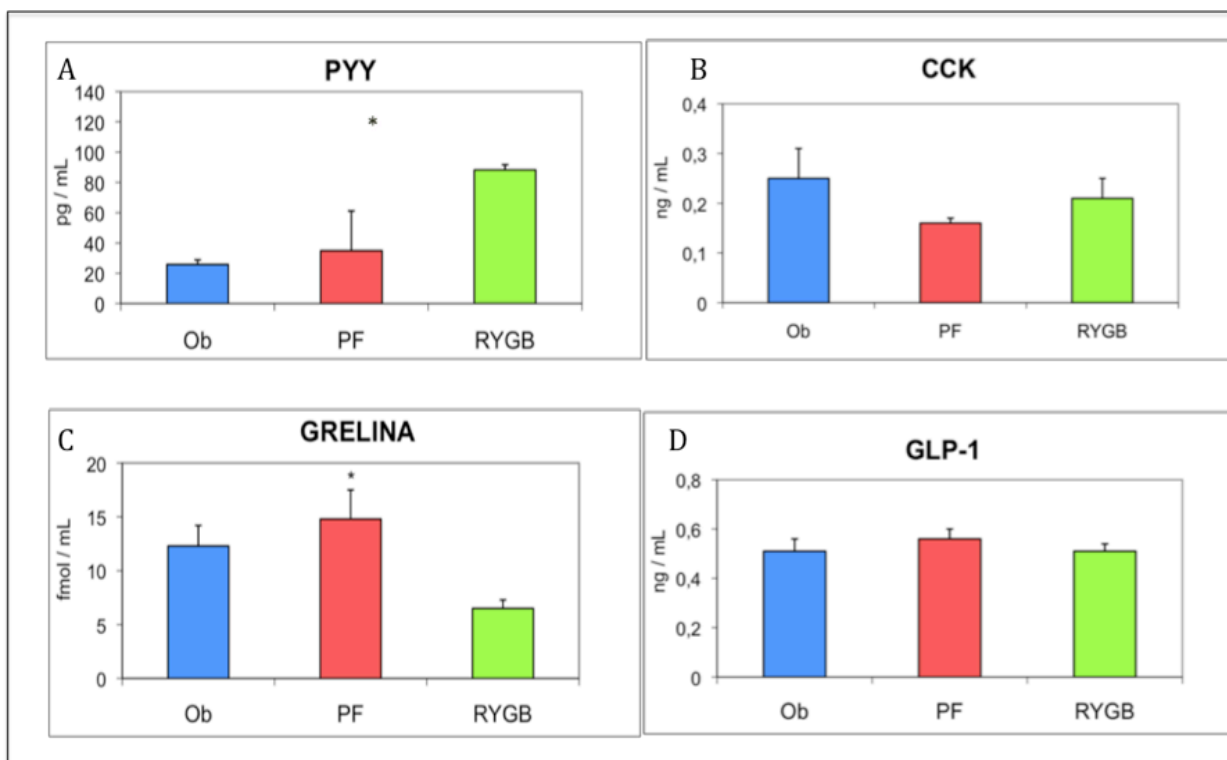


FIGURA 9 – ALTERAÇÕES DOS HORMÔNIOS GASTROINTESTINAIS NO EXPERIMENTO 3; A: Peptídeo YY (PYY); B: Colecistoquinina (CCK); C: Grelina; E: GLP-1.

NOTA – $p < 0,05$ para RYGB VS Ob e PF (*).

TABELA 3 – ALTERAÇÕES HORMONAIS/METABÓLICAS NO EXPERIMENTO 1.

Grupo/Análise	Ob	PF	RYGB
Glicose (mg/dl)	144,1±4,8 n=10	129,7±4,5 n=12	118,7±7,2* n=10
Ácidos Graxos Livres (mmol/l)	0,28±0,02 n=10	0,38±0,03 n=12	0,33±0,00 n=10
Triglicerídeos (mg/dl)	67,9±8,1 n=9	23,8±4,9# n=12	45,2±4,0* n=10
Insulina (U/l)	0,49±0,06 n=10	0,26±0,08# n=12	0,13±0,01* n=10
Leptina (pg/ml)	3192±345 n=10	1480±231# n=12	724±108* n=10
Adiponectina (ng/ml)	3914±392 n=10	3408±485 n=12	2439±478* n=10
Resistina (ng/ml)	19,1±1,9 n=8	18,0±1,7 n=8	17,2±1,4 n=8

NOTA: p<0,05 para (*) RYGB versus Ob; (#) PF versus Ob; e (+) RYGB versus PF.

TABELA 4 – ALTERAÇÕES HORMONAIS/METABÓLICAS NO EXPERIMENTO 2.

Grupo/Análise	Ob	PF	RYGB
Glicose (mg/dl)	141,6±6,7 n=12	132,7±4,1 n=12	128,3±6,7 N=12
Ácidos Graxos Livres (mmol/l)	0,54±0,01 n=12	0,45±0,10 n=12	0,37±0,00* N=12
Triglicerídeos (mg/dl)	77,1±10,3 n=12	29,5±4,0# n=12	49,5±4,9* N=12
Insulina (U/l)	0,51±0,05 n=12	0,27±0,05# n=8	0,17±0,02* N=12
Leptina (pg/ml)	3441±603 n=11	1197±255# n=12	932±151* N=12
Adiponectina (ng/ml)	4667±657 n=11	5531±532 n=12	7735±856* N=12
Resistina (ng/ml)	25,0±1,5 n=8	22,2±1,1 n=8	25,9±1,5 N=8

NOTA: p<0,05 para (*) RYGB versus Ob; (#) PF versus Ob; e (+) RYGB versus PF.

TABELA 5. ALTERAÇÕES HORMONAIS/METABÓLICAS NO EXPERIMENTO 3

Grupo/Análise	Ob	PF	RYGB
Glicose (mg/dl)	176,7±7,6 n=9	148,8±2,4# n=11	125,4±3,9*+ N=10
Ácidos Graxos Livres (mmol/l)	0,50±0,1 n=9	0,40±0,06 n=8	0,29±0,03 N=10
Triglicerídeos (mg/dl)	160,0±21 n=9	78,4±9,9# n=9	60,7±9,3* N=10
Insulina (U/l)	1,7±0,2 n=9	0,8±0,2# n=11	0,7±0,2* N=10
Leptina (pg/ml)	10977±849 n=9	8084±1304 n=4	1712±685*+ N=10
Adiponectina (ng/ml)	5799±608 n=9	7144±805# n=11	6879±1138 N=10
Resistina (ng/ml)	55,9±13,1 n=8	42,2±3,9 n=11	29,6±3,8 N=11

NOTA: p<0,05 para (*) RYGB versus Ob; (#) PF versus Ob; e (+) RYGB versus PF.

5. DISCUSSÃO

5.1 LINHA DE PESQUISA

Os procedimentos cirúrgicos bariátricos e, principalmente, a derivação gástrica em Y de Roux (RYGB), são atualmente os métodos de maior eficácia para o tratamento da obesidade mórbida. O número de operações bariátricas realizados a cada ano vem aumentando acentuadamente. A derivação gástrica em Y de Roux induz a perda de peso sustentada em humanos e reverte ou cura a maioria das doenças associadas à obesidade [BUCHWALD, AVIDOR *et al*] (2004); PORIES, SWANSON, MACDONALD, LONG, MORRIS, BROWN, BARAKAT, DERAMON, ISRAEL, DOLEZAL e ET AL.] (1995); [SJOSTROM, LISSNER, WEDEL e SJOSTROM] (1999). Evidências sugerem que existem outros mecanismos além da restrição alimentar e da má-absorção, que contribuem para a perda de peso e para a homeostasia da glicose. Até hoje os esforços para explicar a possível contribuição hormonal e bioquímica dos mecanismos moleculares secundária à operação de derivação gástrica em Y de Roux tem sido limitada pela falta de bons modelos animais nos quais se pode realizar experimentos científicos com controles adequados. Portanto, esta pesquisa tem como objetivo o estudo dos efeitos da derivação gástrica realizado em ratos obesos. Avaliando-se as alterações bioquímicas, metabólicas e alterações dos depósitos de gordura em um modelo experimental, identificaram-se fatores associados à perda de peso após operação bariátrica, o que contribuiu substancialmente para o entendimento das alterações hormonais produzidas neste procedimento e postular possíveis implicações destes hormônios na regulação da ingestão alimentar e do metabolismo energético que podem ser responsáveis pelo sucesso da operação em longo prazo. Porém, não existe até a presente data um modelo experimental ideal de operação bariátrica que apresente os mesmos resultados obtidos em seres humanos. E ainda são poucos, apesar do crescente interesse, os estudos realizados com o objetivo de se avaliarem os mecanismos da perda de peso e de melhora das comorbidades relacionadas à obesidade após operação bariátrica em seres humanos. Dentro dessa linha de pesquisa, Meguid e colaboradores vêm realizando uma série de estudos inovadores

[GUIJARRO, OSEI-HYIAMAN, HARVEY-WHITE, KUNOS, SUZUKI, NADTOCHIY, BROOKES e MEGUID] (2008); [GUIJARRO, SUZUKI, CHEN, KIRCHNER, MIDDLETON, NADTOCHIY, BROOKES, NIIJIMA, INUI e MEGUID] (2007); MEGUID, RAMOS *et al*] (2004); [SUZUKI, RAMOS, GONCALVES, CHEN e MEGUID] (2005); [XU, RAMOS, MIDDLETON, ROMANOVA, QUINN, CHEN, DAS, INUI e MEGUID] (2004).

Os resultados obtidos nesta tese demonstram que a realização de modelo experimental de derivação gástrica em ratos induzidos à obesidade é possível, e que essa abordagem resulta em alterações bioquímicas periféricas, fato já demonstrado em seres humanos, e também as alterações dos depósitos de gordura após a operação.

5.2 MODELO EXPERIMENTAL

Foi utilizado o rato como animal de experimentação, porque este animal possui regime de alimentação rudimentar, o que permite a introdução de alterações dietéticas com certa facilidade, bem como a análise das variáveis desejadas de maneira simples e objetiva. Além disso, a maioria das investigações sobre hormônios gastrointestinais e do tecido adiposo, assim como a regulação da ingestão alimentar, são realizadas em roedores. Entretanto, existem diversos pontos que evidenciam diferenças funcionais e anatômicas em relação aos seres humanos, o que implica restrições e cuidados para a aplicação clínica dos resultados. Não existe modelo animal ideal para substituir a pesquisa nutricional orientada em humanos, uma vez que nenhum modelo experimental pode reproduzir uma condição humana particular. Cada modelo animal tem suas vantagens e problemas, os quais devem ser cuidadosamente considerados antes de escolher o tipo de animal. A escolha apropriada deve ser independente da disponibilidade, familiaridade e facilidade de manuseio do animal, e sim orientada para sua habilidade em responder as questões postuladas na pesquisa. Camundongos e ratos são os animais de laboratório mais freqüentemente utilizados. O rato tem sido um pilar na pesquisa nutricional porque ele é o que mais se aproxima à forma e à função do sistema digestivo dos humanos [NELL e KESEL] (1984). Assim, muito do que é observado

em ratos pode ser aplicado para o entendimento dos mecanismos envolvidos no nosso estudo de obesidade e doenças relacionadas à esta condição.

Vários tipos de ratos geneticamente obesos encontram-se disponíveis para o estudo da obesidade, suas alterações hormonais e da ingestão alimentar. Utilizando ratos da raça Zucker, que apresentam resistência à leptina, XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI (2002) descreveram um modelo experimental de derivação gástrica. Os resultados desse estudo foram promissores, e esse foi o modelo cirúrgico utilizado e relatado na presente tese. Porém, alterações no gene da leptina ou no de seu receptor apresentam-se como causas raras de obesidade em seres humanos [FRIEDMAN e HALAAS] (1998). Portanto, ratos modificados geneticamente não constituem modelo experimental ideal para o estudo dos mecanismos de perda de peso após derivação gástrica. Assim, o presente estudo apresenta procedimentos de indução de obesidade em ratos mediante utilização de dieta hipercalórica mimetizando o principal fator etiológico da obesidade em seres humanos [LEVIN, DUNN-MEYNELL, MCMINN, ALPEROVICH, CUNNINGHAM-BUSSEL e CHUA] (2003).

MEIRELLES, AHMED, CULNAN, LYNCH, LANG E COONEY estudaram também ratos *Zucker* para avaliar os mecanismos responsáveis pela homeostasia da glicose após a derivação gástrica em Y de Roux. Estudando 3 grupos, derivação gástrica, ratos com alimentação pareada aos da derivação gástrica e ratos com dieta liberada, foram estudados alterações nos hormônios insulina, glucagon, GLP-1, peptideo insulínico dependente da glicose (GIP) e peptideo YY (PYY) [MEIRELLES, AHMED *et al*] (2009).

YOUNG, TAYLOR, MCFEE, MILLER e GLEIXER (1984) realizaram *bypass* gástrico em ratos geneticamente obesos, da raça *Zucker*, e demonstraram que esse procedimento é associado à maior perda de peso corporal e menor ingestão alimentar [YOUNG, TAYLOR *et al*] (1984). EVRAD, APRAHAMIAN, LOZA, GUERRICO, MARECAUX e DAMGE (1991) descreveram derivação biliopancreática em ratos, com antrectomia seguida de anastomose gastrojejunal em Y de Roux, e jejunoileostomia a 3 cm da válvula ileocecal [EVRARD, APRAHAMIAN, LOZA, GUERRICO, MARECAUX e DAMGE] (1991). Esse procedimento resultou em perda de 56% do peso corporal, porém os ratos morreram após 60 dias em consequência de desnutrição alimentar, não constituindo assim um modelo experimental adequado.

RUBINO e MARESCAUX (2004) realizaram derivação gastrojejunal com preservação do volume gástrico em ratos [RUBINO e MARESCAUX] (2004). Neste estudo os ratos utilizados foram os Goto-Kakizaki (Charles Rives, Wilmington, MA), que são ratos não obesos e que apresentam diabetes mellitus tipo II. Esses autores realizaram transecção do duodeno e fechamento do duodeno distal. Posteriormente, o jejuno foi seccionado a 8 cm do ângulo de Treitz e anastomosado com a porção proximal do duodeno. O trânsito biliopancreático foi reconstituído com uma anastomose jejunojejunal a 12 cm da primeira anastomose. Diferente da derivação gástrica utilizado neste trabalho, o referido modelo não apresentava redução da cavidade gástrica. Assim, os ratos não apresentaram diminuição da ingestão alimentar nem do peso corporal durante o período de três semanas do estudo. Porém houve melhora dos níveis de triglicerídeos, de glicose e de testes de tolerância à glicose em 21 dias do pós-operatório. O mecanismo pelo qual a alteração na anatomia do trato gastrintestinal induz à melhora de comorbidades associadas à obesidade não foi investigado por esses autores.

RAMOS (2004) descreveu alterações bioquímicas, hipotalâmicas (neuro-hormonais) e gênicas, usando o modelo experimental usado no presente estudo, porém em ratos nos quais a obesidade foi induzida por dieta hipercalórica [RAMOS] (2004). O presente estudo teve o objetivo de avaliar alterações hormonais, seus substratos metabólicos e alterações do tecido adiposo após a derivação gástrica em Y de Roux em ratos.

STYLOPOULOS, DAVIS, PETTIT, RATTNER E KAPLAN estudaram as alterações da grelina sérica em modelo de derivação gástrica de Y de Roux em ratos cuja obesidade também foi induzida por dieta, porém em seu experimento foi utilizada dieta com alto teor de gordura. Os autores observaram perda de peso de 20% a 30% do peso inicial e diminuição dos níveis de grelina sérica sugerindo um papel importante da grelina na ingestão alimentar e na perda de peso após a derivação gástrica em Y de Roux [STYLOPOULOS, DAVIS, PETTIT, RATTNER e KAPLAN] (2005). TICHANSKY, BOUGHTER JR, HARPER, GLATT e MADAN também desenvolveram um modelo de derivação gástrica em Y de Roux, que consistia num reservatório gástrico de 1 a 2 cm, com alça biliopancreática de 10 cm e alça do Y de Roux de 15 cm. A perda de peso observada com este modelo foi de 11% do peso inicial 4 semanas após a operação [TICHANSKY, BOUGHTER *et al*] (2008).

Pode-se observar que há uma variedade de técnicas e avaliações diferentes e mesmo o uso de modelos experimentais de obesidade ou de diabetes mellitus tipo II muito variados nos trabalhos observados na literatura. O objetivo do presente estudo foi, utilizando um modelo padronizado e de fácil reprodutividade de derivação gástrica em Y de Roux em ratos obesos, avaliar as alterações de perda de peso, metabólicas e morfométricas, e tentar identificar as possíveis mecanismos hormonais relacionados ao processo de emagrecimento e de melhora das comorbidades relacionadas à obesidade.

A operação realizada neste modelo é baseada numa adaptação da derivação gástrica idealizada por Mason, na qual o nervo vago é preservado. No nosso modelo as alterações morfométricas bioquímicas e neuroendócrinas estimuladas pela derivação gástrica podem ser estudadas por períodos prolongados sem perda de seguimento, problema comumente encontrado em estudos em humanos [QUINN] (2005). No presente estudo os ratos foram avaliados por um período de até 90 dias após a operação bariátrica. Estudos já correlacionaram a relação temporal entre o tempo de vida dos ratos e de humanos e chegaram a uma correlação que descreve que 1 dia de vida do rato pode equivaler a 10 a 13 dias de vida em humanos [QUINN] (2005).

Entretanto, como todo modelo, o nosso também tem limitações. A principal desvantagem é que a quantidade de sangue que pode ser retirada de forma segura de um rato vivo é relativamente pequena. Assim, amostras de sangue sequenciais durante um experimento limitam o volume de sangue e assim os parâmetros que podem ser mensurados. Além disso, cada mensuração que envolve o manejo e cuidado dos animais os expõem a estresse. Para minimizar isto, o presente estudo foi iniciado com um grande número de animais que foram divididos em experimentos diferentes cujo período para os subgrupos serem sacrificados foram previamente estabelecidos. Esta abordagem não permite a coleta de dados sequenciais de um mesmo rato, porém, desta forma foi possível conseguir amostras de sangue e tecidos suficientes para as avaliações do presente estudo.

Após a escolha do modelo de operação bariátrica a ser desenvolvido no presente estudo, o grupo de ratos obesos foi subdividido entre três grupos: derivação gástrica em Y de Roux (RYGB); laparotomia seguida de dieta livre (Ob); e laparotomia seguida de restrição de dieta (PF). O principal objetivo foi estabelecer comparação entre os grupos RYGB e Ob. O grupo PF consumiu a média de calorias

consumidas pelo grupo RYGB (alimentação pareada). Fato importante a destacar é que o grupo PF apresentou-se como um modelo experimental em que somente uma refeição diária foi fornecida ao rato, diferente de programas dietéticos em seres humanos, que, apesar da diminuição da ingestão calórica total, recomendam a realização de múltiplas refeições diárias. A pequena quantidade de alimento sólido (equivalente ao consumo dos ratos do grupo RYGB) era de difícil fragmentação e fracionamento, por isso foi optado pela única refeição. Entretanto, vale ressaltar que em estudos subsequentes já modificamos este modo de alimentação. No presente estudo, os ratos alimentavam-se imediatamente quando lhes era fornecida a ração. Esses ratos apresentavam-se agressivos em razão de serem mantidos constantemente sem ração, sempre famintos, e tais alterações de comportamento levam ao estresse e podem alterar a resposta hormonal e hipotalâmica [GAMARO, MANOLI, TORRES, SILVEIRA e DALMAZ] (2003).

A possibilidade de trabalhar com grupos controle, com trato gastrointestinal normal (Ob e PF) é um dos benefícios do nosso modelo experimental de RYGB. Outro fator a ser considerado é que modelo experimental de RYGB em ratos não é uma réplica exata da operação realizada em humanos. Mesmo em ratos de aproximadamente 800 gramas (como no experimento 3), o tamanho do estômago torna a operação difícil tecnicamente para a confecção de reservatório gástrico vertical de 5% do tamanho original. Além disso, a confecção de reservatórios muito pequenos nos ratos implicou em riscos inviáveis com a sobrevivência, tais como aspiração e óbitos precoces. Além disso, a extensão da alça biliopancreática no nosso modelo é maior do que em RYGB em humanos, o que pode ser uma das razões da variabilidade de resultados com os encontrados em estudos em humanos.

A frequência da obesidade e da obesidade mórbida é maior em mulheres do que em homens e a maioria das operações bariátricas é realizada em pacientes do sexo feminino [NGUYEN, ROOT, ZAINABADI, SABIO, CHALIFOUX, STEVENS, MAVANDADI, LONGORIA e WILSON] (2005); SCHAUER, BURGUERA *et al*] (2003). No presente estudo foram utilizados ratos machos, entretanto, pelas seguintes razões: 1. maior ganho de peso nos ratos machos submetidos a dieta com alto teor de energia; 2. maior volume sanguíneo nos ratos machos para os testes bioquímicos; 3. custos mais baixos associados com o grande número de ratos necessários para o presente estudo; 4. no rato macho há ausência do ciclo

estrogenio a cada 3-4 dias, desta forma evitamos a influência do estrogenio na ingestão alimentar [LAVIANO, MEGUID, GLEASON, YANG e RENVYLE] (1996).

5.3 ALTERAÇÕES DE PESO NO PÓS-OPERATÓRIO

Após a RYGB a diminuição do peso corporal aconteceu de forma não linear em relação ao tempo. Ratos submetidos à RYGB perderam peso até 30 dias após a operação, e após este período seu peso alcançou um platô até o 90º dia de pós-operatório. O grupo PF perdeu peso em menor grau em relação ao grupo RYGB até 30º dia de pós operatório, após isto este grupo começou a ganhar peso lentamente. O peso no grupo RYGB teve queda importante em relação ao grupo Ob, 14 e 28 dias após a operação e persistiu inferior até 90 dias após a operação. Ratos submetidos à RYGB perderam mais peso que os ratos do grupo PF. Estes achados sugerem que mecanismos intrínsecos relacionados ao reposicionamento do trato gastrointestinal, e não apenas restrição calórica, são responsáveis pela manutenção da perda de peso em ratos submetidos à RYGB.

Vários estudos em humanos, incluindo o estudo SOS (*Swedish Obese Subject study*), o qual randomizou 10000 pacientes a serem submetidos a diferentes tipos de operações ou tratamento clínico para perda de peso, demonstraram perda de peso media de 37% durante os dois anos iniciais após a operação RYGB, com cerca de 30% de perda de peso após 10 anos do procedimento cirúrgico [SJOSTROM, LINDROOS *et al*] (2004). Quatorze dias após RYGB, os ratos apresentaram perda de peso de 27% do peso corporal. Os ratos submetidos à alimentação pareada (PF) também apresentaram perda de peso (17,3%) em relação ao peso pré-operatório nos primeiros 14 dias após a operação.

O padrão de perda de peso bifásico após RYGB observado em seres humanos em vários estudos [FLANCBAUM, CHOBAN *et al*] (1997); [JIANG, RENQUIST e MASON] (1991); SJOSTROM, LINDROOS *et al*] (2004) mostra muita semelhança com aquele observado em nosso modelo de RYGB em ratos. Os ratos perdem peso rapidamente durante os 15 primeiros dias de pós operatório. Este período é seguido por um ponto de mudança, que indica redução da perda e depois a estabilização do peso. Estas semelhanças sugerem que o processo de perda de

peso é um fenômeno biológico geral, cuja causa pode ser explorada com o uso do modelo experimental de RYGB em ratos.

5.4 ALTERAÇÕES DA INGESTÃO CALÓRICA

A ingestão calórica diminuiu nos ratos submetidos à RYGB e PF nos primeiros 8 dias de pós operatório, entretanto, após o oitavo dia, cresceu progressivamente até alcançar valores similares aos do grupo Ob, cerca de 30 dias após as intervenções cirúrgicas. Após RYGB, a perda de peso inicial (dias 1 a 8 de pós operatório) foi provavelmente induzida pela combinação de estresse pós-operatório e restrição da ingestão calórica (dieta líquida inicial), enquanto que a perda de peso em longo prazo foi possivelmente secundária a combinação de mecanismos diversos, incluindo atraso no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal na alça em Y de Roux, redução da absorção intestinal [SUZUKI, RAMOS *et al*] (2005). e aumento do gasto energético, apesar do aumento da ingestão calórica ao longo do tempo. BOBBIONI-HARSCH, MOREL, HUBER *et al.* relataram aumentos semelhantes na ingestão calórica em pacientes submetidos à RYGB que foram seguidos por 12 a 24 meses de pós operatório. FLANCBAUM, CHOBAN, BRADLEY E BURGE, em 1997, também relataram uma tendência semelhante de aumento da ingestão alimentar após RYGB em um estudo com 24 meses de seguimento. A ingestão calórica dos 70 pacientes avaliados era 2603 ± 982 kcal/dia no pré-operatório. Com 6 semanas de pós-operatório a ingestão calórica diminuiu para 677 ± 204 kcal/dia, entretanto, durante as semanas seguintes a ingestão calórica aumentou de 815 ± 196 kcal/dia aos 3 meses para 1373 ± 620 kcal/dia aos 24 meses de pós operatório [FLANCBAUM, CHOBAN *et al*] (1997). Em ambos os estudos, o gasto energético diminuiu significativamente em relação à perda de peso. O presente estudo foi capaz de medir as mudanças progressivas no peso e na ingestão calórica não apenas em ratos submetidos à RYGB, mas também em controles. Além disso, em estudos em humanos é difícil quantificar a ingestão calórica precisa e as proporções de alimentos sem manter o paciente em observação durante 24 horas por dia. A maioria dos estudos mede a ingestão calórica usando questionários [SJOSTROM, LINDROOS *et al*] (2004); WARDE-

KAMAR, ROGERS, FLANCBAUM e LAFERRERE] (2004). Estes questionários, apesar de validados para a avaliação do padrão alimentar, são baseados em lembranças subjetivas dos pacientes ao invés de medidas objetivas realizadas por investigadores.

Várias causas tem sido postuladas para explicar o aumento gradual da ingestão alimentar pós-operatória e a diminuição da velocidade de perda de peso. Uma delas seria a dilatação do reservatório gástrico que permitiria porções alimentares maiores, levando ao aumento da ingestão calórica e consequentemente à diminuição da velocidade de perda de peso [SCHWARTZ, STRODEL, SIMPSON e GRIFFEN] (1988). Por outro lado, a diminuição das concentrações de leptina que ocorre devido à diminuição da ingestão calórica também pode desacelerar a perda de peso. Esta observação é baseada em dados obtidos de indivíduos submetidos à dieta hipocalórica nos quais ocorre deficiência aguda de leptina após perda de peso. Isto é interpretado pelo hipotálamo como um estado de insuficiência de energia, resultando em diminuição do gasto energético basal [LEIBEL, ROSENBAUM e HIRSCH] (1995). Portanto, o uso do modelo experimental de RYGB possibilitou a comparação dos padrões de perda de peso e ingestão calórica, como ocorre em humanos. Estas observações sugerem que a perda de peso ocorre por mecanismos similares. Este paralelismo permite a formulação e testes de hipóteses com relação aos mecanismos de perda de peso induzidos pela derivação gástrica em Y de Roux.

5.5 ALTERAÇÕES DOS DEPÓSITOS DE GORDURA CORPORAL

Os ratos submetidos à RYGB apresentaram reduções maiores em todos os depósitos de tecido adiposo nos 3 experimentos realizados. Esta redução nos depósitos de gordura foram acompanhadas por queda nos níveis de leptina e melhora dos parâmetros de homeostasia da glicose. Dados de estudos em humanos sugerem que a melhora rápida das anormalidades metabólicas após RYGB está associada principalmente à redução da gordura visceral. O presente estudo demonstrou a redução de todos os compartimentos de gordura avaliados, incluindo o tecido adiposo mesentérico nos ratos RYGB. O tecido adiposo mesentérico é fator contribuinte importante para o desenvolvimento de intolerância à glicose e está

associado com o componente inflamatório da obesidade. Os adipócitos viscerais hipertrofiados liberam ácidos graxos livres (AGL) na circulação portal em momento inapropriado, quando os AGL deveriam ser oxidados, desta forma expondo tecidos não adiposos ao excesso de gordura. Isto leva ao acúmulo ectópico de triglicerídeos nos músculos, no fígado e nas células beta pancreáticas, resultando em resistência à insulina e disfunção das células beta [RAZ, ELDOR, CERNEA e SHAFRIR] (2005). RAMOS, XU, ROMANOVA, MIDDLETON, CHEN, QUINN, INUI, DAS e MEGUID (2005) em análise utilizando o mesmo modelo experimental usado no presente estudo demonstrou redução das concentrações séricas de corticosteróides, e de fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6 no tecido adiposo mesentérico após perda de peso induzida por RYGB. Além disso, houve melhora associada de glicose, insulina e leptina circulante, demonstrando que este modelo de derivação gástrica reduz os parâmetros bioquímicos de inflamação associados à DM2 [RAMOS, XU, ROMANOVA, MIDDLETON, CHEN, QUINN, INUI, DAS e MEGUID] (2003). No presente estudo, apesar dos depósitos de tecido adiposo dos ratos PF terem diminuído de forma semelhante aos ratos RYGB, os ratos PF não mostraram a mesma melhora na concentração de glicose, sugerindo que a alteração hormonal promovida pela reorganização do trato gastrointestinal nos ratos RYGB confere mecanismos adicionais que podem explicar a melhora rápida da intolerância à glicose neste grupo.

5.6 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

5.6.1 Hormônios Gastrointestinais

Postula-se que a modificação da anatomia do trato gastrointestinal promovida pela RYGB produz efeitos específicos na secreção de incretinas, influenciando a disponibilidade de glicose hepática, e de hormônios gastrointestinais que agem na regulação da ingestão alimentar. RUBINO e MARESCAUX (2004) demonstraram os efeitos da exclusão duodeno-jejunal em ratos não obesos com DM2. Os autores demonstraram a reversão da diabetes e postularam que isto pode

ser promovido por fatores ou hormônios ainda desconhecidos que são liberados pelo intestino proximal (hipótese do intestino anterior) [RUBINO, FORGIONE, CUMMINGS, VIX, GNULI, MINGRONE, CASTAGNETO e MARESCAUX] (2006); RUBINO e MARESCAUX] (2004). Por outro lado, PATRITI, FACCHIANO, ANNETTI, AIDA, GALLI E FANELLI (2005) demonstraram a melhora da tolerância a glicose em modelos animais de diabetes tipo 2, após procedimento de transposição ileal [PATRITI, FACCHIANO, ANNETTI, AISA, GALLI, FANELLI e DONINI] (2005). Estes autores defendem a hipótese do intestino posterior, primeiramente descrita por MASON, que propõe que o estímulo do íleo terminal pela chegada precoce de alimento – característica comum dos procedimentos RYGB e derivação biliopancreática – é responsável pela melhora da tolerância à glicose após a operação, e pelos efeitos em longo prazo no metabolismo da glicose [MASON] (1999); PATRITI, FACCHIANO *et al*] (2005). Postula-se que o aumento da secreção dos hormônios GLP-1 e PYY, produzidos principalmente pelas células do íleo distal e do cólon, possam ser fatores fundamentais para estes efeitos na homeostasia da glicose.

Estudos demonstraram o papel dos hormônios intestinais GLP-1 e PYY no controle da glicemia, na redução do apetite e nas mudanças do peso corporal em longo prazo em ratos e em humanos [LE ROUX, AYLWIN, BATTERHAM, BORG, COYLE, PRASAD, SHUREY, GHATEI, PATEL e BLOOM] (2006); [LE ROUX, WELBOURN, WERLING, OSBORNE, KOKKINOS, LAURENIUS, LONROTH, FANDRIKS, GHATEI, BLOOM e OLBERS] (2007).

No presente estudo, a alteração do trato gastrointestinal possivelmente tem um papel fundamental na resolução da diabetes e também na perda de peso em longo prazo. Foi observado redução da glicose e da insulina no grupo RYGB vs Ob; evidência que enfatiza o papel do RYGB na resolução da resistência à insulina. A diminuição da glicose e da insulina foi maior no grupo RYGB do que no grupo PF, demonstrando que não foi a perda de peso ou a restrição alimentar os únicos mediadores da melhora da resistência à insulina. Estudos clínicos também têm sugerido que os mecanismos pelos quais a operação de derivação gástrica reverte a diabetes mellitus tipo 2 não estão associados apenas à perda de peso, mas também a alterações hormonais promovidas pela alteração anatômicas pós RYGB [PORIES e ALBRECHT] (2001).

Os ratos RYGB apresentaram níveis plasmáticos de PYY maiores do que nos grupos Ob e PF 14, 28 e 90 dias após os procedimentos cirúrgicos no presente estudo. As células endócrinas tipo L do intestino delgado secretam PYY em resposta à presença intraluminal de nutrientes. Estas células são encontradas progressivamente em gradiente maior de concentração do duodeno e jejuno, onde o PYY é liberado em concentrações relativamente baixas, ao íleo terminal e cólon, onde o PYY é secretado em altas concentrações [ADRIAN, FERRI, BACARESE-HAMILTON, FUESSL, POLAK e BLOOM] (1985). As funções biológicas do PYY incluem inibição da ingestão alimentar, diminuição do esvaziamento gástrico e redução da motilidade gastrointestinal [FUJIMIYA e INUI] (2000); SAVAGE, ADRIAN, CAROLAN, CHATTERJEE e BLOOM] (1987). Noventa dias após a operação, os ratos do grupo Ob pesavam mais do que no dia da operação e apresentavam concentrações de PYY de $25,9 \pm 3,0$ pg/mL. Em contraste, ratos RYGB tinham perdido 30% do peso corporal e apresentaram concentração de PYY maior em relação aos ratos Ob. Os ratos PF, que receberam a mesma quantidade de alimentos que os ratos RYGB, perderam 11,4% do peso e sua concentração de PYY foi similar à do grupo Ob. Os dados do experimento 3, com 90 dias de acompanhamento pós-operatório, demonstram que nos ratos submetidos à RYGB em relação aos ratos com trato gastrointestinal intacto (Ob e PF) apresentaram entrada precoce e direta do alimento no intestino distal, que levou à elevação fisiológica persistente da concentração de PYY, desta forma contribuindo para a perda e manutenção do peso até 90 dias depois do procedimento de RYGB. Os ratos PF perderam menos peso que os ratos RYGB, e sua concentração de PYY foi semelhante à dos ratos Ob. Desta forma, a alteração anatômica promovida pelo RYGB desempenha papel fundamental na facilitação da secreção rápida de PYY, o que contribui para a perda de peso em longo prazo. Além disso, a importância do PYY como mediador dos efeitos do RYGB é demonstrado em nosso modelo porque as elevações da concentração de PYY ocorreram precocemente, 14 dias após RYGB, sugerindo que a derivação do alimento diretamente para o intestino distal é um fator fundamental na regulação da ingestão alimentar. A concentração máxima de PYY foi no 28º dia de pós-operatório, período que correspondeu à maior redução do peso corporal. Estudos clínicos demonstraram elevações pós-prandiais de PYY até 35 meses após RYGB [KORNER, BESSLER, CIRILO, CONWELL, DAUD, RESTUCCIA e WARDLAW] (2005). Por outro lado, PYY é liberado em resposta às

refeições em proporção à quantidade de energia consumida. No presente estudo, a análise do PYY foi realizada com os ratos em jejum, portanto, resultados diferentes e ainda mais pronunciados com relação aos níveis de PYY poderiam ser encontrados se a análise de PYY tivesse sido realizada também após a ingestão alimentar. Futuros experimentos devem ser planejados prevendo a fisiologia habitual de liberação destes hormônios gastrointestinais.

Outro hormônio gastrointestinal avaliado no presente estudo foi o GLP-1, cujos níveis plasmáticos foram semelhantes entre os grupos. GLP-1 é produzido a partir do proglucagon por células neuroendócrina L intestinais em resposta a presença de carboidratos e gordura na dieta [D'ALESSIO, VAHL e PRIGEON] (2004); D'ALESSIO, SANDOVAL e SEELEY] (2005). GLP-1 tem vários efeitos metabólicos que incluem o estímulo da secreção da insulina e a inibição da secreção de glucagon. Além disso, GLP-1 estimula o crescimento células e a apoptose das células beta pancreáticas, diminui o esvaziamento gástrico e também pode influir na ingestão alimentar [CUMMINGS, OVERDUIN e FOSTER-SCHUBERT] (2004); PERFETTI e HUI] (2004). Foi demonstrado aumento da secreção, e níveis aumentados de GLP-1 em grupos de pacientes obesos submetidos à RYGB, derivação biliopancreática e derivação jejunoileal [MASON] (1999); PATRITI, FACCHIANO, SANNA, GULLA e DONINI] (2004); [SARSON, SCOPINARO e BLOOM] (1981). Portanto, acredita-se que este hormônio desempenhe papel importante na melhora da diabetes após estes procedimentos bariátricos.

Estes dados em estudos clínicos diferem do que foi observado no presente estudo. A literatura também mostra discrepâncias com relação aos níveis de secreção de GLP-1 pós-operatório. Uma razão para estas variações seria a própria fisiologia da liberação de GLP-1. A secreção deste hormônio é controlada por nutrientes ingeridos na dieta, assim como pela ação de hormônios do sistema nervoso gastroentérico. Em condições fisiológicas, isto resulta em uma liberação rápida mediada por hormônios e mensageiros neuronais, determinando a secreção de GLP-1 dentro de 15 a 30 minutos após a refeição, enquanto o mecanismo lento é resultado da ação direta dos nutrientes nas células L intestinais [KIEFFER e HABENER] (1999). Em pacientes com DM2, tem sido descrito aumentos pequenos de GLP-1 na fase precoce de secreção e redução da secreção de GLP-1 intacto na fase lenta, em resposta às refeições. Este mecanismo poderia representar fator causal na secreção inapropriada de insulina na DM2 [VILSBOLL, KRARUP,

DEACON, MADSBAD e HOLST] (2001). Estudos demonstraram melhora da tolerância à glicose com a administração de GLP-1 [NAUCK] (2004); ZANDER, MADSBAD, MADSEN e HOLST] (2002), mas o uso de GLP-1 como medicamento anti-DM2 não foi totalmente efetivo, uma vez que a forma nativa do hormônio tem tempo de meia-vida muito curta, sendo degradada pela enzima dipeptidilpeptidase IV (DDP-IV) muito rapidamente [NAUCK] (2004). No presente estudo, a dosagem de GLP-1 foi realizada com os ratos em jejum, portanto, os valores não retratam a fisiologia habitual do GLP-1 como incretina, e seus potenciais benefícios na melhora da tolerância à glicose; portanto, trabalhos futuros deverão focar em mensurações mais precisas, relacionadas à ingestão de nutrientes, para poder avaliar a real função do GLP-1 após RYGB. De modo geral, estudos clínicos bem desenhados, que incluem grupos controle e amostras de GLP-1 em múltiplos períodos após refeições ou administração de dietas mistas, demonstram que o GLP-1 tem aumento significativo após RYGB [BECKMAN, BECKMAN e EARTHMAN] (2010).

Grelina também é um hormônio gastrointestinal que é secretado por células endócrinas localizadas no fundo gástrico e age na ingestão alimentar pela modulação da liberação de peptídeos orexigênicos no hipotálamo [KOJIMA, HOSODA, DATE, NAKAZATO, MATSUO e KANGAWA] (1999). A alteração anatômica promovida pelo RYGB também exclui grande parte do estômago do trânsito alimentar. Desta forma, as células do fundo gástrico, que são produtoras de grelina não são estimuladas. A grelina é um hormônio gastrointestinal que apresenta aumento de concentração plasmática acentuado com o jejum prolongado. Este hormônio possui receptores no núcleo arqueado do hipotálamo, que estimulam neurônios que secretam o peptídeo NPY, que induz a ingestão alimentar e promove o ganho de peso [TSCHOP, STATNICK, SUTER e HEIMAN] (2002). No presente estudo a concentração plasmática de grelina foi analisada 90 dias após os procedimentos cirúrgicos (Experimento 3). Nos ratos submetidos a RYGB houve diminuição da concentração de grelina em relação aos grupos Ob e PF. Em estudos iniciais em humanos, os efeitos de RYGB na concentração da grelina foram inconsistentes [CUMMINGS e SHANNON] (2003). As possíveis explicações para estas variabilidades de resultados são: a diversidade de técnicas cirúrgicas utilizadas (por exemplo: na confecção do reservatório gástrico pode haver maior ou menor exclusão do fundo gástrico por meio de grampeamentos mais verticais ou mais horizontais), as diferenças na extensão das alças biliopancreáticas e a divisão de

algumas ou de todas as fibras do nervo vago que inervam o intestino proximal [CUMMINGS e SHANNON] (2003). Para eliminar estas variáveis a técnica cirúrgica foi unificada, com exclusão de grande parte do fundo gástrico, e o nervo vago foi sempre preservado no modelo experimental de RYGB. Estudos clínicos mais recentes, melhor estruturados, têm demonstrado com consistência valores diminuídos de grelina após RYGB em comparação a valores pré-operatórios em obesos, e estes valores permanecem diminuídos por mais de 1 ano de pós operatório [LIN, GLETSU, FUGATE, MCCLUSKY, GU, ZHU, RAMSHAW, PAPANICOLAOU, ZIEGLER e SMITH] (2004).; [ENGSTROM, OHRVALL, SUNDBOM, LIND e KARLSSON] (2007).; [HOLDSTOCK, ENGSTROM, OHRVALL, LIND, SUNDBOM e KARLSSON] (2003).

Portanto, 90 dias após RYGB, houve aumento do PYY e diminuição da grelina, explicando, em parte, perda da sensação de fome exagerada e diminuição da ingestão alimentar, cujos efeitos combinados contribuem para a perda de peso e melhora das anormalidades metabólicas pós RYGB.

5.6.2 Hormônios do Tecido Adiposo e Substratos circulantes

Hormônios gastrointestinais não agem isoladamente nas alterações promovidas após RYGB. Adipocitocinas (hormônios produzidos pelo tecido adiposo), juntamente com substratos circulantes podem influenciar centros cerebrais superiores (núcleo do trato solitário, hipotálamo) e agir em circuitos envolvidos na ingestão alimentar, na regulação do peso e também na homeostasia da glicose [SCHWARTZ, WOODS, PORTE, SEELEY e BASKIN] (2000). O tecido adiposo participa na regulação do metabolismo da glicose e da insulina por meio da liberação de adipocitocinas por um mecanismo chamado eixo adipoinsular [SEUFERT, KIEFFER e HABENER] (1999); SEUFERT, KIEFFER, LEECH, HOLZ, MORITZ, RICORDI e HABENER] (1999). Possíveis adipocitocinas incluem: leptina, adiponectina e resistina.

No presente estudo vários hormônios relacionados ao tecido adiposo e seus substratos metabólicos foram avaliados, incluindo leptina, adiponectina, resistina, insulina, ácidos graxos livres, triglicerídeos e glicose. A alteração da tolerância à

glicose e a resistência à insulina contribuem para o desenvolvimento de DM2. Após RYGB, há melhora da DM2, indicada pela concentração normal de glicose e insulina em jejum [FERRANNINI, CAMASTRA, GASTALDELLI, MARIA SIRONI, NATALI, MUSCELLI, MINGRONE e MARI] (2004); [MUSCELLI, MINGRONE, CAMASTRA, MANCO, PEREIRA, PAREJA e FERRANNINI] (2005); [SCHAUER, BURGUERA *et al*] (2003). DM2 é revertida na maioria dos pacientes, indicada pela redução importante das necessidades de agentes diabetostáticos orais, frequentemente antes de haver perda de peso significativa [SCHAUER, BURGUERA *et al*] (2003). Nos ratos obesos do presente estudo, de forma semelhantes, houve redução ou tendência a redução dos níveis de glicose e insulina após RYGB nos 3 experimentos, de forma análoga à que ocorre em humanos.

A concentração sérica de leptina correlaciona-se diretamente com a porcentagem de gordura corporal e, em particular, com a obesidade central [TSCHITTER, FRITSCH, THAMER, HAAP, SHIRKAVAND, RAHE, STAIGER, MAERKER, HARING e STUMVOLL] (2003). Os níveis plasmáticos de leptina diminuem em resposta a perda de peso [CONSIDINE, SINHA *et al*] (1996). A leptina pode ter papel na modulação da resistência à insulina uma vez que receptores de leptina são encontrados em células beta pancreáticas, porém os mecanismos pelos quais a leptina influencia a resistência à insulina não estão completamente elucidados [KIEFFER, HELLER e HABENER] (1996). Os níveis de leptina diminuem após RYGB. HOLDSTOCK e colaboradores encontraram diminuição de 60% nos níveis de leptina 6 meses após RYGB e 64% após 12 meses [HOLDSTOCK, ENGSTROM *et al*] (2003). É interessante observar que os níveis de insulina e leptina diminuem antes que haja alteração significativa do IMC em procedimentos que excluam o intestino proximal (duodeno e jejuno) do trânsito alimentar (RYGB e derivação biliopancreática) [DE MARINIS, BIANCHI, MANCINI, GENTILELLA, PERRELLI, GIAMPIETRO, PORCELLI, TILARO, FUSCO, VALLE e TACCHINO] (2004); HICKEY, PORIES, MACDONALD, CORY, DOHM, SWANSON, ISRAEL, BARAKAT, CONSIDINE, CARO e HOUMARD] (1998). Isto levou RUBINO e colaboradores a especular que fatores ainda desconhecidos localizados no intestino proximal podem ser liberados quando o intestino proximal é exposto a glicose e gordura na forma de quimo, resultando em “resistência à leptina”, de forma similar à resistência à insulina observada em diabéticos [RUBINO e GAGNER] (2002). Desta forma o fator etiológico da resistência à leptina pode ser eliminado após RYGB,

levando à diminuição nos níveis de leptina. Isto explicaria o aumento compensatório na concentração de leptina visto em pacientes obesos e porque a administração de leptina melhora a diabetes e a obesidade [RUBINO e GAGNER] (2002). Nosso estudo corrobora estas afirmações. Os níveis de leptina e insulina diminuíram após RYGB em comparação ao grupo Ob nos 3 experimentos, demonstrando que as alterações na sensibilidade à leptina e à insulina ocorrem precocemente e persistem em longo prazo após RYGB.

Acredita-se que a adiponectina regula a atividade da insulina por meio de ações no metabolismo da glicose e dos ácidos graxos livres [BERG, COMBS e SCHERER] (2002). Os níveis plasmáticos de adiponectina estão diminuídos em indivíduos obesos [MATSUZAWA, FUNAHASHI e NAKAMURA] (1999), além disso, altas concentrações de adiponectina estão associadas com diminuição substancial dos riscos de desenvolvimento de DM2 [SPRANGER, KROKE *et al*] (2003). A melhora da resistência à insulina está associada ao aumento das concentrações de adiponectina. Em humanos, foi observado aumento da concentração de adiponectina após RYGB [FARAJ, HAVEL *et al*] (2003). No presente estudo foi observado um achado inesperado de diminuição dos níveis de adiponectina 14 dias após RYGB, apesar de aumento após 28 dias e aumento discreto com 90 dias de pós-operatório. Vários fatores podem ter originado esta disparidade em relação aos estudos clínicos, inclusive estresse pré sacrifício do animal.

Resistina também é uma molécula secretada por adipócitos. Estudos funcionais sugerem que a resistina diminui a ação da insulina em camundongos, e este hormônio está aumentado na obesidade, contribuindo para a patogênese da resistência à insulina [STEPPAN, BAILEY *et al*] (2001). Entretanto, estudos clínicos têm produzido resultados conflitantes com relação à associação de resistina com obesidade [LEE, CHAN, YIANNAKOURIS, KONTOGIANNI, ESTRADA, SEIP, ORLOVA e MANTZOROS] (2003); YOUN, YU, PARK, LEE, MIN, YOUN, CHO, PARK, KIM, LEE e PARK] (2004). O presente estudo demonstrou diminuição dos níveis plasmáticos de resistina apenas no experimento 3, 90 dias após RYGB, sugerindo que este hormônio pode estar envolvido em mecanismos de controle de peso e resistência à insulina em longo prazo. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel da resistina na melhora da resistência à insulina após RYGB.

Ácidos graxos livres (AGL) são substratos metabólicos que podem estar envolvidos na patogênese da resistência à insulina. Ácidos graxos livres estão comumente aumentados em indivíduos obesos, provavelmente devido ao aumento de AGL associado à expansão na massa de tecido adiposo [BJORNTORP, BERGMAN e VARNAUSKAS] (1969); JENSEN, HAYMOND, RIZZA, CRYER e MILES] (1989). Além disso, AGL plasmáticos elevados são comuns na DM2 e mudanças precoces podem ser preditivas na transição de pacientes com intolerância a glicose (IG) para DM2 [CHARLES, ESCHWEGE, THIBULT, CLAUDE, WARNET, ROSSELIN, GIRARD e BALKAU] (1997). Em circunstâncias específicas, o aumento da concentração de AGL tem consequências fisiológicas importantes, por exemplo, durante a gravidez, aumento da concentração de AGL induz à resistência à insulina e desta forma a glicose é conservada para o feto em desenvolvimento. O mecanismo exato da relação entre AGL, resistência à insulina e disfunção das células beta requer maiores investigações, porém há evidências crescentes de que a elevação de AGL deveria ser um alvo para o tratamento da obesidade e da DM2. Apesar de todos os potenciais efeitos dos AGL, no presente estudo não houve alteração dos AGL entre os grupos. Uma possível explicação seria também a fisiologia de liberação deste substrato, com possível melhor caracterização dos seus índices após refeições gordurosas ou com mensurações específicas, com amostrar de sangue provenientes do sistema venoso portal

5.7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem chegar às seguintes conclusões:

- a) a derivação gástrica em Y de Roux em ratos obesos promove diminuição de peso corporal sustentada até 90 dias de pós operatório em relação a ratos controle, associada à diminuição inicial e posterior aumento progressivo da ingestão alimentar;
- b) a derivação gástrica em Y de Roux em ratos obesos promove alteração nos hormônios gastrointestinais, com aumento do PYY e diminuição da grelina; enquanto nos hormônios derivados do tecido adiposo promove diminuição da leptina nos experimentos 1, 2 e 3;
- c) a derivação gástrica em Y de Roux em ratos obesos promove diminuição de todos os depósitos de tecido adiposo em relação a ratos controle obesos e submetidos à alimentação pareada com trato gastrointestinal intacto, exceto o tecido adiposo mesentérico, que foi semelhante entre os ratos RYGB e PF;
- d) dos substratos metabólicos avaliados (glicose, triglicerídeos e ácidos graxos livres), a glicose diminuiu no grupo RYGB nos experimentos 1 e 3 e os triglicerídeos nos experimentos 1,2 e 3. Os ácidos graxos livres diminuíram no grupo RYGB apenas no experimento 2.

REFERÊNCIAS

2002 Consensus Conference on Management of Obesity. J Gastrointest Surg, 7, v. 4, p. 433-477,2003.

Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res, 6 Suppl 2, v., p. 51S-209S,1998.

Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr, 55, v. 2 Suppl, p. 615S-619S,1992.

Very low-calorie diets. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health. JAMA, 270, v. 8, p. 967-974,1993.

ABELSON, P. e KENNEDY, D. The obesity epidemic. Science, 304, v. 5676, p. 1413,2004.

ADAMS, T.D., PENDLETON, R.C., STRONG, M.B., KOLOTKIN, R.L., WALKER, J.M., LITWIN, S.E., BERJAOUI, W.K., LAMONTE, M.J., CLOWARD, T.V., AVELAR, E., OWAN, T.E., NUTTALL, R.T., GRESS, R.E., CROSBY, R.D., HOPKINS, P.N., BRINTON, E.A., ROSAMOND, W.D., WIEBKE, G.A., YANOWITZ, F.G., FARNEY, R.J., HALVERSON, R.C., SIMPER, S.C., SMITH, S.C. e HUNT, S.C. Health outcomes of gastric bypass patients compared to nonsurgical, nonintervened severely obese. Obesity (Silver Spring), 18, v. 1, p. 121-130,2010.

ADRIAN, T.E., FERRI, G.L., BACARESE-HAMILTON, A.J., FUESSL, H.S., POLAK, J.M. e BLOOM, S.R. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. Gastroenterology, 89, v. 5, p. 1070-1077,1985.

ALLISON, D.B., FONTAINE, K.R., MANSON, J.E., STEVENS, J. e VANITALLIE, T.B. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA, 282, v. 16, p. 1530-1538,1999.

ANGRISANI, L., FURBETTA, F., DOLDI, S.B., BASSO, N., LUCCHESI, M., GIACOMELLI, F., ZAPPA, M., DI COSMO, L., VENEZIANI, A., TURICCHIA, G.U., ALKILANI, M., FORESTIERI, P., LESTI, G., PUGLISI, F., TOPPINO, M., CAMPANILE, F., CAPIZZI, F.D., D'ATRI, C., SCIPTONI, L., GIARDIELLO, C., DI LORENZO, N., LACITIGNOLA, S., BELVEDERESI, N., MARZANO, B., BERNATE,

P., IUPPA, A., BORRELLI, V. e LORENZO, M. Lap Band adjustable gastric banding system: the Italian experience with 1863 patients operated on 6 years. *Surg Endosc*, 17, v. 3, p. 409-412,2003.

ARIYASU, H., TAKAYA, K., TAGAMI, T., OGAWA, Y., HOSODA, K., AKAMIZU, T., SUDA, M., KOH, T., NATSUI, K., TOYOOKA, S., SHIRAKAMI, G., USUI, T., SHIMATSU, A., DOI, K., HOSODA, H., KOJIMA, M., KANGAWA, K. e NAKAO, K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, v. 10, p. 4753-4758,2001.

BALSIGER, B.M., POGGIO, J.L., MAI, J., KELLY, K.A. e SARR, M.G. Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity. *J Gastrointest Surg*, 4, v. 6, p. 598-605,2000.

BANERJI, M.A., FARIDI, N., ATLURI, R., CHAIKEN, R.L. e LEOVITZ, H.E. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, v. 1, p. 137-144,1999.

BARSH, G.S., FAROOQI, I.S. e O'RAHILLY, S. Genetics of body-weight regulation. *Nature*, 404, v. 6778, p. 644-651,2000.

BATTERHAM, R.L., COHEN, M.A., ELLIS, S.M., LE ROUX, C.W., WITHERS, D.J., FROST, G.S., GHATEI, M.A. e BLOOM, S.R. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*, 349, v. 10, p. 941-948,2003.

BATTERHAM, R.L., COWLEY, M.A., SMALL, C.J., HERZOG, H., COHEN, M.A., DAKIN, C.L., WREN, A.M., BRYNES, A.E., LOW, M.J., GHATEI, M.A., CONE, R.D. e BLOOM, S.R. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418, v. 6898, p. 650-654,2002.

BECKMAN, L.M., BECKMAN, T.R. e EARTHMAN, C.P. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc*, 110, v. 4, p. 571-584,2010.

BELACHEW, M., LEGRAND, M., VINCENTI, V.V., DEFFECHEREUX, T., JOURDAN, J.L., MONAMI, B. e JACQUET, N. Laparoscopic Placement of Adjustable Silicone Gastric Band in the Treatment of Morbid Obesity: How to Do It. *Obes Surg*, 5, v. 1, p. 66-70,1995.

BERG, A.H., COMBS, T.P. e SCHERER, P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 13, v. 2, p. 84-89,2002.

BERGMAN, R.N. e ADER, M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*, 11, v. 9, p. 351-356,2000.

BJORNTORP, P., BERGMAN, H. e VARNAUSKAS, E. Plasma free fatty acid turnover rate in obesity. *Acta Med Scand*, 185, v. 4, p. 351-356,1969.

BRETHAUER, S.A., HAMMEL, J.P. e SCHAUER, P.R. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*, 5, v. 4, p. 469-475,2009.

BUCHWALD, H., AVIDOR, Y., BRAUNWALD, E., JENSEN, M.D., PORIES, W., FAHRBACH, K. e SCHOELLES, K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 292, v. 14, p. 1724-1737,2004.

BULOTTA, A., FARILLA, L., HUI, H. e PERFETTI, R. The role of GLP-1 in the regulation of islet cell mass. *Cell Biochem Biophys*, 40, v. 3 Suppl, p. 65-78,2004.

BUTEAU, J., RODUIT, R., SUSINI, S. e PRENTKI, M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia*, 42, v. 7, p. 856-864,1999.

CANNON, C.P. e KUMAR, A. Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options. *Clin Cornerstone*, 9, v. 4, p. 55-68; discussion 69-71,2009.

CAPELLA, J.F. e CAPELLA, R.F. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? *Am J Surg*, 171, v. 1, p. 74-79,1996.

CHARLES, M.A., ESCHWEGE, E., THIBULT, N., CLAUDE, J.R., WARNET, J.M., ROSSELIN, G.E., GIRARD, J. e BALKAU, B. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*, 40, v. 9, p. 1101-1106,1997.

CHELALA, E., CADIERE, G.B., FAVRETTI, F., HIMPENS, J., VERTRUYEN, M., BRUYNS, J., MAROQUIN, L. e LISE, M. Conversions and complications in 185

laparoscopic adjustable silicone gastric banding cases. *Surg Endosc*, 11, v. 3, p. 268-271,1997.

CHINN, S., JARVIS, D. e BURNEY, P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey*. *Thorax*, 57, v. 12, p. 1028-1033,2002.

CHINOOKOSWONG, N., WANG, J.L. e SHI, Z.Q. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes*, 48, v. 7, p. 1487-1492,1999.

COHEN, B., NOVICK, D. e RUBINSTEIN, M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*, 274, v. 5290, p. 1185-1188,1996.

CONSIDINE, R.V., SINHA, M.K., HEIMAN, M.L., KRIAUCIUNAS, A., STEPHENS, T.W., NYCE, M.R., OHANNESIAN, J.P., MARCO, C.C., MCKEE, L.J., BAUER, T.L. e ET AL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334, v. 5, p. 292-295,1996.

COSTENTIN, J. [Physiological and neurobiological elements of food intake]. *Ann Pharm Fr*, 62, v. 2, p. 92-102,2004.

CUMMINGS DE, SHANNON MH e FOSTER-SCHUBERT KE. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 1, v., p. 358-368,2005.

CUMMINGS, D.E., OVERDUIN, J. e FOSTER-SCHUBERT, K.E. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, v. 6, p. 2608-2615,2004.

CUMMINGS, D.E. e SHANNON, M.H. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab*, 88, v. 7, p. 2999-3002,2003.

CUMMINGS, D.E., WEIGLE, D.S., FRAYO, R.S., BREEN, P.A., MA, M.K., DELLINGER, E.P. e PURNELL, J.Q. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 346, v. 21, p. 1623-1630,2002.

38. D'ALESSIO, D., VAHL, T. e PRIGEON, R. Effects of glucagon-like peptide 1 on the hepatic glucose metabolism. *Horm Metab Res*, 36, v. 11-12, p. 837-841,2004.

D'ALESSIO, D.A., SANDOVAL, D.A. e SEELEY, R.J. New ways in which GLP-1 can regulate glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 115, v. 12, p. 3406-3408,2005.

DA VEIGA, G.V., DA CUNHA, A.S. e SICHIERI, R. Trends in overweight among adolescents living in the poorest and richest regions of Brazil. *Am J Public Health*, 94, v. 9, p. 1544-1548,2004.

DATE, Y., KOJIMA, M., HOSODA, H., SAWAGUCHI, A., MONDAL, M.S., SUGANUMA, T., MATSUKURA, S., KANGAWA, K. e NAKAZATO, M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141, v. 11, p. 4255-4261,2000.

DAVIDSON, M.H., HAUPTMAN, J., DIGIROLAMO, M., FOREYT, J.P., HALSTED, C.H., HEBER, D., HEIMBURGER, D.C., LUCAS, C.P., ROBBINS, D.C., CHUNG, J. e HEYMSFIELD, S.B. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*, 281, v. 3, p. 235-242,1999.

DAVIS, M.M., SLISH, K., CHAO, C. e CABANA, M.D. National trends in bariatric surgery, 1996-2002. *Arch Surg*, 141, v. 1, p. 71-74; discussion 75,2006.

DE MARINIS, L., BIANCHI, A., MANCINI, A., GENTILELLA, R., PERRELLI, M., GIAMPIETRO, A., PORCELLI, T., TILARO, L., FUSCO, A., VALLE, D. e TACCHINO, R.M. Growth hormone secretion and leptin in morbid obesity before and after biliopancreatic diversion: relationships with insulin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, v. 1, p. 174-180,2004.

DEFRONZO, R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 37, v. 6, p. 667-687,1988.

DESPRES, J.P., LEMIEUX, I., BERGERON, J., PIBAROT, P., MATHIEU, P., LAROSE, E., RODES-CABAU, J., BERTRAND, O.F. e POIRIER, P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, v. 6, p. 1039-1049,2008.

DIXON, J.B., O'BRIEN, P.E., PLAYFAIR, J., CHAPMAN, L., SCHACHTER, L.M., SKINNER, S., PROIETTO, J., BAILEY, M. e ANDERSON, M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299, v. 3, p. 316-323,2008.

DONAHEY, J.C., VAN DIJK, G., WOODS, S.C. e SEELEY, R.J. Intraventricular GLP-1 reduces short- but not long-term food intake or body weight in lean and obese rats. *Brain Res*, 779, v. 1-2, p. 75-83,1998.

DRENICK, E.J., BALE, G.S., SELTZER, F. e JOHNSON, D.G. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. *JAMA*, 243, v. 5, p. 443-445,1980.

EDVELL, A. e LINDSTROM, P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umea +/-). *Endocrinology*, 140, v. 2, p. 778-783,1999.

ENGSTROM, B.E., OHRVALL, M., SUNDBOM, M., LIND, L. e KARLSSON, F.A. Meal suppression of circulating ghrelin is normalized in obese individuals following gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*, 31, v. 3, p. 476-480,2007.

EVARD, S., APRAHAMIAN, M., LOZA, E., GUERRICO, M., MARESCAUX, J. e DAMGE, C. Malnutrition and body weight loss after biliopancreatic bypass in the rat. *Int J Obes*, 15, v. 1, p. 51-58,1991.

FARAJ, M., HAVEL, P.J., PHELIS, S., BLANK, D., SNIDERMAN, A.D. e CIANFLONE, K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, v. 4, p. 1594-1602,2003.

FAVRETTI, F., CADIERE, G.B., SEGATO, G., BUSETTO, L., LOFFREDO, A., VERTRUYEN, M., ENZI, G., CANIATO, D., DE MARCHI, F. e LISE, M. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS) applied to laparoscopic gastric banding patients. *Obes Surg*, 8, v. 5, p. 500-504,1998.

FERRANNINI, E., CAMASTRA, S., GASTALDELLI, A., MARIA SIRONI, A., NATALI, A., MUSCELLI, E., MINGRONE, G. e MARI, A. beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes*, 53 Suppl 3, v., p. S26-33,2004.

FERREIRA, V.A. e MAGALHAES, R. [Obesity and poverty: the apparent paradox. A study among women from the Rocinha slum, Rio de Janeiro, Brazil]. *Cad Saude Publica*, 21, v. 6, p. 1792-1800,2005.

FISHER, B.L. e SCHAUER, P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. *Am J Surg*, 184, v. 6B, p. 9S-16S,2002.

FLANCBAUM, L., CHOBAN, P.S., BRADLEY, L.R. e BURGE, J.C. Changes in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *Surgery*, 122, v. 5, p. 943-949,1997.

FLEGAL, K.M., CARROLL, M.D., OGDEN, C.L. e JOHNSON, C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*, 288, v. 14, p. 1723-1727,2002.

FOGTELOO, A.J., PIJL, H., FROLICH, M., MCCAMISH, M. e MEINDERS, A.E. Effects of recombinant human leptin treatment as an adjunct of moderate energy restriction on body weight, resting energy expenditure and energy intake in obese humans. *Diabetes Nutr Metab*, 16, v. 2, p. 109-114,2003.

FONTAINE, K.R., REDDEN, D.T., WANG, C., WESTFALL, A.O. e ALLISON, D.B. Years of life lost due to obesity. *JAMA*, 289, v. 2, p. 187-193,2003.

FRIEDMAN, J.M. e HALAAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, v. 6704, p. 763-770,1998.

FUJIMIYA, M. e INUI, A. Peptidergic regulation of gastrointestinal motility in rodents. *Peptides*, 21, v. 10, p. 1565-1582,2000.

GAMARO, G.D., MANOLI, L.P., TORRES, I.L., SILVEIRA, R. e DALMAZ, C. Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. *Neurochem Int*, 42, v. 2, p. 107-114,2003.

GRIFFEN, W.O., JR., YOUNG, V.L. e STEVENSON, C.C. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg*, 186, v. 4, p. 500-509,1977.

GUIJARRO, A., OSEI-HYIAMAN, D., HARVEY-WHITE, J., KUNOS, G., SUZUKI, S., NADTOCHIY, S., BROOKES, P.S. e MEGUID, M.M. Sustained weight loss after Roux-en-Y gastric bypass is characterized by down regulation of endocannabinoids and mitochondrial function. *Ann Surg*, 247, v. 5, p. 779-790,2008.

GUIJARRO, A., SUZUKI, S., CHEN, C., KIRCHNER, H., MIDDLETON, F.A., NADTOCHIY, S., BROOKES, P.S., NIIJIMA, A., INUI, A. e MEGUID, M.M. Characterization of weight loss and weight regain mechanisms after Roux-en-Y gastric bypass in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293, v. 4, p. R1474-1489,2007.

GUMBS, A.A., GAGNER, M., DAKIN, G. e POMP, A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg*, 17, v. 7, p. 962-969,2007.

HENSRUD, D.D. e KLEIN, S. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. *Mayo Clin Proc*, 81, v. 10 Suppl, p. S5-10,2006.

HESS, D.S. e HESS, D.W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg*, 8, v. 3, p. 267-282,1998.

HETHERINGTON, M.M. e CECIL, J.E. Gene-environment interactions in obesity. *Forum Nutr*, 63, v., p. 195-203,2010.

HICKEY, M.S., PORIES, W.J., MACDONALD, K.G., JR., CORY, K.A., DOHM, G.L., SWANSON, M.S., ISRAEL, R.G., BARAKAT, H.A., CONSIDINE, R.V., CARO, J.F. e HOUMARD, J.A. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg*, 227, v. 5, p. 637-643; discussion 643-634,1998.

HOLDSTOCK, C., ENGSTROM, B.E., OHRVALL, M., LIND, L., SUNDBOM, M. e KARLSSON, F.A. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, v. 7, p. 3177-3183,2003.

HOLST, J.J. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1): An Intestinal Hormone, Signalling Nutritional Abundance, with an Unusual Therapeutic Potential. *Trends Endocrinol Metab*, 10, v. 6, p. 229-235,1999.

HOSODA, H., KOJIMA, M., MATSUO, H. e KANGAWA, K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*, 275, v. 29, p. 21995-22000,2000.

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2002analise/default.shtm>. Acesso em: 27/04/2010.

JENSEN, M.D., HAYMOND, M.W., RIZZA, R.A., CRYER, P.E. e MILES, J.M. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*, 83, v. 4, p. 1168-1173,1989.

JIANG, D., RENQUIST, K.E. e MASON, E.E. Weight Loss Curve Analysis. *Obes Surg*, 1, v. 4, p. 373-380,1991.

JOHNSTON, D., DACHTLER, J., SUE-LING, H.M., KING, R.F. e MARTIN, G. The Magenstrasse and Mill operation for morbid obesity. *Obes Surg*, 13, v. 1, p. 10-16,2003.

KAPLAN, L.M. Body weight regulation and obesity. *J Gastrointest Surg*, 7, v. 4, p. 443-451,2003.

KIEFFER, T.J. e HABENER, J.F. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*, 20, v. 6, p. 876-913,1999.

KIEFFER, T.J., HELLER, R.S. e HABENER, J.F. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 224, v. 2, p. 522-527,1996.

KISSILEFF, H.R., NAKASHIMA, R.K. e STUNKARD, A.J. Effects of jejunoileal bypass on meal patterns in genetically obese and lean rats. *Am J Physiol*, 237, v. 3, p. R217-224,1979.

KLEIN, S. Medical management of obesity: present and future therapy. *J Gastrointest Surg*, 7, v. 4, p. 464-467,2003.

KOJIMA, M., HOSODA, H., DATE, Y., NAKAZATO, M., MATSUO, H. e KANGAWA, K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, v. 6762, p. 656-660,1999.

KONTUREK, S.J., KONTUREK, J.W., PAWLIK, T. e BRZOZOWSKI, T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol*, 55, v. 1 Pt 2, p. 137-154,2004.

KORNER, J., BESSLER, M., CIRILO, L.J., CONWELL, I.M., DAUD, A., RESTUCCIA, N.L. e WARDLAW, S.L. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, v. 1, p. 359-365,2005.

KREMEN, A.J., LINNER, J.H. e NELSON, C.H. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg*, 140, v. 3, p. 439-448,1954.

KREYMANN, B., WILLIAMS, G., GHATEI, M.A. e BLOOM, S.R. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*, 2, v. 8571, p. 1300-1304, 1987.

KUMANYIKA, S.K., OBARZANEK, E., STETTLER, N., BELL, R., FIELD, A.E., FORTMANN, S.P., FRANKLIN, B.A., GILLMAN, M.W., LEWIS, C.E., POSTON, W.C., 2ND, STEVENS, J. e HONG, Y. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation*, 118, v. 4, p. 428-464, 2008.

KUZMAK, L.I., YAP, I.S., MCGUIRE, L., DIXON, J.S. e YOUNG, M.P. Surgery for morbid obesity. Using an inflatable gastric band. *Aorn J*, 51, v. 5, p. 1307-1324, 1990.

LAVIANO, A., MEGUID, M.M., GLEASON, J.R., YANG, Z.J. e RENVYLE, T. Comparison of long-term feeding pattern between male and female Fischer 344 rats: influence of estrous cycle. *Am J Physiol*, 270, v. 2 Pt 2, p. R413-419, 1996.

LE ROUX, C.W., AYLWIN, S.J., BATTERHAM, R.L., BORG, C.M., COYLE, F., PRASAD, V., SHUREY, S., GHATEI, M.A., PATEL, A.G. e BLOOM, S.R. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*, 243, v. 1, p. 108-114, 2006.

LE ROUX, C.W., BATTERHAM, R.L., AYLWIN, S.J., PATTERSON, M., BORG, C.M., WYNNE, K.J., KENT, A., VINCENT, R.P., GARDINER, J., GHATEI, M.A. e BLOOM, S.R. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*, 147, v. 1, p. 3-8, 2006.

LE ROUX, C.W., WELBOURN, R., WERLING, M., OSBORNE, A., KOKKINOS, A., LAURENIUS, A., LONROTH, H., FANDRIKS, L., GHATEI, M.A., BLOOM, S.R. e OLBERS, T. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*, 246, v. 5, p. 780-785, 2007.

LEE, H.M., WANG, G., ENGLANDER, E.W., KOJIMA, M. e GREELEY, G.H., JR. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology*, 143, v. 1, p. 185-190, 2002.

LEE, J.H., CHAN, J.L., YIANNAKOURIS, N., KONTOGIANNI, M., ESTRADA, E., SEIP, R., ORLOVA, C. e MANTZOROS, C.S. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, v. 10, p. 4848-4856, 2003.

LEIBEL, R.L., ROSENBAUM, M. e HIRSCH, J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*, 332, v. 10, p. 621-628, 1995.

LEVIN, B.E. e DUNN-MEYNELL, A.A. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 283, v. 4, p. R941-948, 2002.

LEVIN, B.E., DUNN-MEYNELL, A.A. e ROUTH, V.H. Brain glucose sensing and body energy homeostasis: Role in obesity and diabetes. *Am. J Physiol*, 276, v. 5, p. R1223-R1231, 1999.

LEVIN, B.E., DUNN-MEYNELL, A.A., MCMINN, J.E., ALPEROVICH, M., CUNNINGHAM-BUSSEL, A. e CHUA, S.C., JR. A new obesity-prone, glucose-intolerant rat strain (F.DIO). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285, v. 5, p. R1184-1191, 2003.

LIN, E., GLETSU, N., FUGATE, K., MCCLUSKY, D., GU, L.H., ZHU, J.L., RAMSHAW, B.J., PAPANICOLAOU, D.A., ZIEGLER, T.R. e SMITH, C.D. The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese. *Arch Surg*, 139, v. 7, p. 780-784, 2004.

LIN, E., PHILLIPS, L.S., ZIEGLER, T.R., SCHMOTZER, B., WU, K., GU, L.H., KHAITAN, L., LYNCH, S.A., TORRES, W.E., SMITH, C.D. e GLETSU-MILLER, N. Increases in adiponectin predict improved liver, but not peripheral, insulin sensitivity in severely obese women during weight loss. *Diabetes*, 56, v. 3, p. 735-742, 2007.

LOFTUS, T.M. An adipocyte-central nervous system regulatory loop in the control of adipose homeostasis. *Semin Cell Dev Biol*, 10, v. 1, p. 11-18, 1999.

LOOS, R.J. e BOUCHARD, C. Obesity--is it a genetic disorder? *J Intern Med*, 254, v. 5, p. 401-425, 2003.

LUPPINO, F.S., DE WIT, L.M., BOUVY, P.F., STIJNEN, T., CUIJPERS, P., PENNINX, B.W. e ZITMAN, F.G. Overweight, obesity, and depression: a systematic

review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*, 67, v. 3, p. 220-229, 2010.

MAES, H.H., NEALE, M.C. e EAVES, L.J. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet*, 27, v. 4, p. 325-351, 1997.

MAFFEI, M., HALAAS, J., RAVUSSIN, E., PRATLEY, R.E., LEE, G.H., ZHANG, Y., FEI, H., KIM, S., LALLONE, R., RANGANATHAN, S. e ET AL. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1, v. 11, p. 1155-1161, 1995.

MARCEAU, P., BIRON, S., BOURQUE, R.A., POTVIN, M., HOULD, F.S. e SIMARD, S. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obes Surg*, 3, v. 1, p. 29-35, 1993.

MARCEAU, P., BIRON, S., HOULD, F.S., LEBEL, S., MARCEAU, S., LESCELLEUR, O., BIERTHO, L. e SIMARD, S. Duodenal switch: long-term results. *Obes Surg*, 17, v. 11, p. 1421-1430, 2007.

MARCEAU, P., HOULD, F.S., SIMARD, S., LEBEL, S., BOURQUE, R.A., POTVIN, M. e BIRON, S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg*, 22, v. 9, p. 947-954, 1998.

MARKS, J.L. e EASTMAN, C.J. Ontogeny of insulin binding in different regions of the rat brain. *Dev Neurosci*, 12, v. 6, p. 349-358, 1990.

MARKS, J.L., PORTE, D., JR., STAHL, W.L. e BASKIN, D.G. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology*, 127, v. 6, p. 3234-3236, 1990.

MASON, E.E. Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg*, 9, v. 3, p. 223-228, 1999.

MASON, E.E. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg*, 117, v. 5, p. 701-706, 1982.

MASON, E.E. e ITO, C. Gastric bypass. *Ann Surg*, 170, v. 3, p. 329-339, 1969.

MASON, E.E. e ITO, C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am*, 47, v. 6, p. 1345-1351, 1967.

MASON, E.E., PRINTEN, K.J., BLOMMERS, T.J. e SCOTT, D.H. Gastric bypass for obesity after ten years experience. *Int J Obes*, 2, v. 2, p. 197-206, 1978.

MATSUZAWA, Y., FUNAHASHI, T. e NAKAMURA, T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci*, 892, v., p. 146-154, 1999.

MATZ, P.E., FOSTER, G.D., FAITH, M.S. e WADDEN, T.A. Correlates of body image dissatisfaction among overweight women seeking weight loss. *J Consult Clin Psychol*, 70, v. 4, p. 1040-1044, 2002.

MCCMAHON, F.G., FUJIOKA, K., SINGH, B.N., MENDEL, C.M., ROWE, E., ROLSTON, K., JOHNSON, F. e MOORADIAN, A.D. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med*, 160, v. 14, p. 2185-2191, 2000.

MEGUID, M.M., RAMOS, E.J., SUZUKI, S., XU, Y., GEORGE, Z.M., DAS, U.N., HUGHES, K., QUINN, R., CHEN, C., MARX, W. e CUNNINGHAM, P.R. A surgical rat model of human Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg*, 8, v. 5, p. 621-630, 2004.

MEIRELLES, K., AHMED, T., CULNAN, D.M., LYNCH, C.J., LANG, C.H. e COONEY, R.N. Mechanisms of glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery in the obese, insulin-resistant Zucker rat. *Ann Surg*, 249, v. 2, p. 277-285, 2009.

MILAN, G., GRANZOTTO, M., SCARDA, A., CALCAGNO, A., PAGANO, C., FEDERSPIL, G. e VETTOR, R. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res*, 10, v. 11, p. 1095-1103, 2002.

MORINIGO, R., MOIZE, V., MUSRI, M., LACY, A.M., NAVARRO, S., LUIS MARIN, J., DELGADO, S., CASAMITJANA, R. e VIDAL, J. GLP-1, PYY, Hunger and Satiety Following Gastric Bypass Surgery In Morbidly Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, v., 2006.

MUSCELLI, E., MINGRONE, G., CAMASTRA, S., MANCO, M., PEREIRA, J.A., PAREJA, J.C. e FERRANNINI, E. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med*, 118, v. 1, p. 51-57,2005.

NAUCK, M.A. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. *Horm Metab Res*, 36, v. 11-12, p. 852-858,2004.

NELL, D. e KESEL, M. Some features of the digestive systems and absorption in rabbits and rodents, In: PHILLIPS, R., Editor. *Animal Models for Nutritional Research*, Report of the Fifth Ross Conference on Medical Research. Columbus: Ross Laboratories,1984. p. 5-9.

NGUYEN, D.M. e EL-SERAG, H.B. The big burden of obesity. *Gastrointest Endosc*, 70, v. 4, p. 752-757,2009.

NGUYEN, D.M. e EL-SERAG, H.B. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*, 39, v. 1, p. 1-7,2010.

NGUYEN, N.T., ROOT, J., ZAINABADI, K., SABIO, A., CHALIFOUX, S., STEVENS, C.M., MAVANDADI, S., LONGORIA, M. e WILSON, S.E. Accelerated growth of bariatric surgery with the introduction of minimally invasive surgery. *Arch Surg*, 140, v. 12, p. 1198-1202; discussion 1203,2005.

NISWENDER, K.D., MORRISON, C.D., CLEGG, D.J., OLSON, R., BASKIN, D.G., MYERS, M.G., JR., SEELEY, R.J. e SCHWARTZ, M.W. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes*, 52, v. 2, p. 227-231,2003.

NISWENDER, K.D. e SCHWARTZ, M.W. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol*, 24, v. 1, p. 1-10,2003.

O'BRIEN, P.E., BROWN, W.A., SMITH, A., MCMURRICK, P.J. e STEPHENS, M. Prospective study of a laparoscopically placed, adjustable gastric band in the treatment of morbid obesity. *Br J Surg*, 86, v. 1, p. 113-118,1999.

OGDEN, C.L., CARROLL, M.D., MCDOWELL, M.A. e FLEGAL, K.M. Obesity among adults in the United States--no statistically significant change since 2003-2004. *NCHS Data Brief*, v. 1, p. 1-8,2007.

OGDEN, C.L., YANOVSKI, S.Z., CARROLL, M.D. e FLEGAL, K.M. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132, v. 6, p. 2087-2102,2007.

ONAGA, T., ZABIELSKI, R. e KATO, S. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptides*, 23, v. 2, p. 279-290,2002.

PATRITI, A., FACCHIANO, E., ANNETTI, C., AISA, M.C., GALLI, F., FANELLI, C. e DONINI, A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg*, 15, v. 9, p. 1258-1264,2005.

PATRITI, A., FACCHIANO, E., SANNA, A., GULLA, N. e DONINI, A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg*, 14, v. 6, p. 840-848,2004.

PAYNE, J.H. e DEWIND, L.T. Surgical treatment of obesity. *Am J Surg*, 118, v. 2, p. 141-147,1969.

PAYNE, J.H., DEWIND, L.T. e COMMONS, R.R. Metabolic Observations in Patients with Jejunoileocolic Shunts. *Am J Surg*, 106, v., p. 273-289,1963.

PEDERSEN-BJERGAARD, U., HOST, U., KELBAEK, H., SCHIFTER, S., REHFELD, J.F., FABER, J. e CHRISTENSEN, N.J. Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scand J Clin Lab Invest*, 56, v. 6, p. 497-503,1996.

PERFETTI, R. e HUI, H. The role of GLP-1 in the life and death of pancreatic beta cells. *Horm Metab Res*, 36, v. 11-12, p. 804-810,2004.

PHILIPSON, T. The world-wide growth in obesity: an economic research agenda. *Health Econ*, 10, v. 1, p. 1-7,2001.

PORIES, W.J. Diabetes: the evolution of a new paradigm. *Ann Surg*, 239, v. 1, p. 12-13,2004.

PORIES, W.J. e ALBRECHT, R.J. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg*, 25, v. 4, p. 527-531,2001.

PORIES, W.J., SWANSON, M.S., MACDONALD, K.G., LONG, S.B., MORRIS, P.G., BROWN, B.M., BARAKAT, H.A., DERAMON, R.A., ISRAEL, G., DOLEZAL, J.M. e

ET AL. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 222, v. 3, p. 339-350; discussion 350-332,1995.

PRINTEN, K.J. e MASON, E.E. Gastric surgery for relief of morbid obesity. *Arch Surg*, 106, v. 4, p. 428-431,1973.

QUINN, R. Comparing rat's to human's age: how old is my rat in people years? *Nutrition*, 21, v. 6, p. 775-777,2005.

RAMOS, E.J. Alterações Bioquímicas, Neuro-hormonais e Gênicas Após *Bypass* Gástrico em Ratos Obesos.117. Tese de Doutorado em Clínica Cirúrgica - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2004. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br>>. Acesso em:27/04/2010

RAMOS, E.J., XU, Y., ROMANOVA, I., MIDDLETON, F., CHEN, C., QUINN, R., INUI, A., DAS, U. e MEGUID, M.M. Is obesity an inflammatory disease? *Surgery*, 134, v. 2, p. 329-335,2003.

RAZ, I., ELDOR, R., CERNEA, S. e SHAFRIR, E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev*, 21, v. 1, p. 3-14,2005.

REN, C.J., PATTERSON, E. e GAGNER, M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg*, 10, v. 6, p. 514-523; discussion 524,2000.

RENSHAW, D. e BATTERHAM, R.L. Peptide YY: a potential therapy for obesity. *Curr Drug Targets*, 6, v. 2, p. 171-179,2005.

ROBERGE, J.N. e BRUBAKER, P.L. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology*, 133, v. 1, p. 233-240,1993.

ROCCA, A.S. e BRUBAKER, P.L. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology*, 140, v. 4, p. 1687-1694,1999.

RUBINO, F., FORGIONE, A., CUMMINGS, D.E., VIX, M., GNULI, D., MINGRONE, G., CASTAGNETO, M. e MARESCAUX, J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*, 244, v. 5, p. 741-749,2006.

RUBINO, F. e GAGNER, M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*, 236, v. 5, p. 554-559,2002.

RUBINO, F. e MARESCAUX, J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg*, 239, v. 1, p. 1-11,2004.

SARSON, D.L., SCOPINARO, N. e BLOOM, S.R. Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes*, 5, v. 5, p. 471-480,1981.

SAVAGE, A.P., ADRIAN, T.E., CAROLAN, G., CHATTERJEE, V.K. e BLOOM, S.R. Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut*, 28, v. 2, p. 166-170,1987.

SAVAGE, D.B., SEWTER, C.P., KLENK, E.S., SEGAL, D.G., VIDAL-PUIG, A., CONSIDINE, R.V. e O'RAHILLY, S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*, 50, v. 10, p. 2199-2202,2001.

SCHAUER, P.R., BURGUERA, B., IKRAMUDDIN, S., COTTAM, D., GOURASH, W., HAMAD, G., EID, G.M., MATTAR, S., RAMANATHAN, R., BARINAS-MITCHEL, E., RAO, R.H., KULLER, L. e KELLEY, D. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*, 238, v. 4, p. 467-484; discussion 484-465,2003.

SCHWARTZ, M.W., WOODS, S.C., PORTE, D., JR., SEELEY, R.J. e BASKIN, D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, v. 6778, p. 661-671,2000.

SCHWARTZ, R.W., STRODEL, W.E., SIMPSON, W.S. e GRIFFEN, W.O., JR. Gastric bypass revision: lessons learned from 920 cases. *Surgery*, 104, v. 4, p. 806-812,1988.

SCOPINARO, N., ADAMI, G.F., MARINARI, G.M., GIANETTA, E., TRAVERSO, E., FRIEDMAN, D., CAMERINI, G., BASCHIERI, G. e SIMONELLI, A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*, 22, v. 9, p. 936-946,1998.

SCOPINARO, N., GIANETTA, E., CIVALLERI, D., BONALUMI, U. e BACHI, V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: 1. An experimental study in dogs. *Br J Surg*, 66, v. 9, p. 613-617,1979.

SCOPINARO, N., GIANETTA, E., CIVALLERI, D., BONALUMI, U. e BACHI, V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg*, 66, v. 9, p. 618-620,1979.

SEUFERT, J., KIEFFER, T.J. e HABENER, J.F. Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-deficient ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, v. 2, p. 674-679,1999.

SEUFERT, J., KIEFFER, T.J., LEECH, C.A., HOLZ, G.G., MORITZ, W., RICORDI, C. e HABENER, J.F. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, v. 2, p. 670-676,1999.

SHIN, A.C., ZHENG, H., TOWNSEND, R.L., SIGALET, D.L. e BERTHOUD, H.R. Meal-induced hormone responses in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Endocrinology*, 151, v. 4, p. 1588-1597,2010.

SILECCHIA, G., BORU, C., PECCHIA, A., RIZZELLO, M., CASELLA, G., LEONETTI, F. e BASSO, N. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg*, 16, v. 9, p. 1138-1144,2006.

SILVA JR, O.C., ZUCOLOTO, S. e BEER JR, A. Modelos experimentais de pesquisa em cirurgia. 1a ed., São Paulo: Robe Editorial, 1998.

SIVITZ, W.I., WALSH, S.A., MORGAN, D.A., THOMAS, M.J. e HAYNES, W.G. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*, 138, v. 8, p. 3395-3401,1997.

SJOSTROM, C.D., LISSNER, L., WEDEL, H. e SJOSTROM, L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res*, 7, v. 5, p. 477-484,1999.

SJOSTROM, C.D., PELTONEN, M., WEDEL, H. e SJOSTROM, L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension*, 36, v. 1, p. 20-25,2000.

SJOSTROM, L., LINDROOS, A.K., PELTONEN, M., TORGERSON, J., BOUCHARD, C., CARLSSON, B., DAHLGREN, S., LARSSON, B., NARBRO, K., SJOSTROM, C.D., SULLIVAN, M. e WEDEL, H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 351, v. 26, p. 2683-2693,2004.

SJOSTROM, L., RISSANEN, A., ANDERSEN, T., BOLDRIN, M., GOLAY, A., KOPPESCHAAR, H.P. e KREMPF, M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*, 352, v. 9123, p. 167-172,1998.

SMITH, B.R., SCHAUER, P. e NGUYEN, N.T. Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37, v. 4, p. 943-964,2008.

SPRANGER, J., KROKE, A., MOHLIG, M., BERGMANN, M.M., RISTOW, M., BOEING, H. e PFEIFFER, A.F. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361, v. 9353, p. 226-228,2003.

STANLEY, S., WYNNE, K., MCGOWAN, B. e BLOOM, S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*, 85, v. 4, p. 1131-1158,2005.

STEPPAN, C.M., BAILEY, S.T., BHAT, S., BROWN, E.J., BANERJEE, R.R., WRIGHT, C.M., PATEL, H.R., AHIMA, R.S. e LAZAR, M.A. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409, v. 6818, p. 307-312,2001.

STEPPAN, C.M. e LAZAR, M.A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*, 13, v. 1, p. 18-23,2002.

STEVENS, J. e TRUESDALE, K.P. Epidemiology and consequences of obesity. *J Gastrointest Surg*, 7, v. 4, p. 438-442,2003.

STRADER, A.D., VAHL, T.P., JANDACEK, R.J., WOODS, S.C., D'ALESSIO, D.A. e SEELEY, R.J. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288, v. 2, p. E447-453,2005.

STYLOPOULOS, N., DAVIS, P., PETTIT, J.D., RATTNER, D.W. e KAPLAN, L.M. Changes in serum ghrelin predict weight loss after Roux-en-Y gastric bypass in rats. *Surg Endosc*, 19, v. 7, p. 942-946,2005.

SUGERMAN, H.J., SUGERMAN, E.L., DEMARIA, E.J., KELLUM, J.M., KENNEDY, C., MOWERY, Y. e WOLFE, L.G. Bariatric surgery for severely obese adolescents. *J Gastrointest Surg*, 7, v. 1, p. 102-107; discussion 107-108, 2003.

SUZUKI, S., RAMOS, E.J., GONCALVES, C.G., CHEN, C. e MEGUID, M.M. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery*, 138, v. 2, p. 283-290, 2005.

TICHANSKY, D.S., BOUGHTER, J.D., JR., HARPER, J., GLATT, A.R. e MADAN, A.K. Gastric bypass surgery in rats produces weight loss modeling after human gastric bypass. *Obes Surg*, 18, v. 10, p. 1246-1250, 2008.

TOFT-NIELSEN, M.B., MADSBAD, S. e HOLST, J.J. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 22, v. 7, p. 1137-1143, 1999.

TOPPINO, M., MORINO, M., CAPUZZI, P., MISTRANGELO, M., CARRERA, M. e MORINO, F. Outcome of vertical banded gastroplasty. *Obes Surg*, 9, v. 1, p. 51-54, 1999.

TORGERSON, J.S. e SJOSTROM, L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study--rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25 Suppl 1, v., p. S2-4, 2001.

TORRES, J.C., OCA, C.F. e GARRISON, R.N. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J*, 76, v. 10, p. 1217-1221, 1983.

TSAO, T.S., LODISH, H.F. e FRUEBIS, J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*, 440, v. 2-3, p. 213-221, 2002.

TSCHOP, M., SMILEY, D.L. e HEIMAN, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407, v. 6806, p. 908-913, 2000.

TSCHOP, M., STATNICK, M.A., SUTER, T.M. e HEIMAN, M.L. GH-releasing peptide-2 increases fat mass in mice lacking NPY: indication for a crucial mediating role of hypothalamic agouti-related protein. *Endocrinology*, 143, v. 2, p. 558-568, 2002.

TSCHITTER, O., FRITSCH, A., THAMER, C., HAAP, M., SHIRKAVAND, F., RAHE, S., STAIGER, H., MAERKER, E., HARING, H. e STUMVOLL, M. Plasma

adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, 52, v. 2, p. 239-243,2003.

TURTON, M.D., O'SHEA, D., GUNN, I., BEAK, S.A., EDWARDS, C.M., MEERAN, K., CHOI, S.J., TAYLOR, G.M., HEATH, M.M., LAMBERT, P.D., WILDING, J.P., SMITH, D.M., GHATEI, M.A., HERBERT, J. e BLOOM, S.R. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 379, v. 6560, p. 69-72,1996.

US Centers for Disease Control and Prevention. Overweight and Obesity 2008. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nccdphp/dnapa/obesity/trend/maps/index.htm>>. Acesso em: 27/10/2010.

VAN GAAL, L.F., WAUTERS, M.A. e DE LEEUW, I.H. Anti-obesity drugs: what does sibutramine offer? An analysis of its potential contribution to obesity treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106 Suppl 2, v., p. 35-40,1998.

VAN HECK, M., COMPTON, D.S., FRANCE, C.F., TEDESCO, R.P., FAWZI, A.B., GRAZIANO, M.P., SYBERTZ, E.J., STRADER, C.D. e DAVIS, H.R., JR. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*, 99, v. 3, p. 385-390,1997.

VILSBOLL, T., KRARUP, T., DEACON, C.F., MADSBAD, S. e HOLST, J.J. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 50, v. 3, p. 609-613,2001.

WARDE-KAMAR, J., ROGERS, M., FLANCAUM, L. e LAFERRERE, B. Calorie intake and meal patterns up to 4 years after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 14, v. 8, p. 1070-1079,2004.

WETTERGREN, A., SCHJOLDAGER, B., MORTENSEN, P.E., MYHRE, J., CHRISTIANSEN, J. e HOLST, J.J. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*, 38, v. 4, p. 665-673,1993.

WEYER, C., FUNAHASHI, T., TANAKA, S., HOTTA, K., MATSUZAWA, Y., PRATLEY, R.E. e TATARANNI, P.A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, v. 5, p. 1930-1935,2001.

WISHART, J.M., HOROWITZ, M., MORRIS, H.A., JONES, K.L. e NAUCK, M.A. Relation between gastric emptying of glucose and plasma concentrations of glucagon-like peptide-1. *Peptides*, 19, v. 6, p. 1049-1053,1998.

WITTGROVE, A.C., CLARK, G.W. e SCHUBERT, K.R. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Technique and Results in 75 Patients With 3-30 Months Follow-up. *Obes Surg*, 6, v. 6, p. 500-504,1996.

WREN, A.M., SMALL, C.J., WARD, H.L., MURPHY, K.G., DAKIN, C.L., TAHERI, S., KENNEDY, A.R., ROBERTS, G.H., MORGAN, D.G., GHATEI, M.A. e BLOOM, S.R. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 141, v. 11, p. 4325-4328,2000.

XU, Y., OHINATA, K., MEGUID, M.M., MARX, W., TADA, T., CHEN, C., QUINN, R. e INUI, A. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Res*, 107, v. 1, p. 56-63,2002.

XU, Y., RAMOS, E.J., MIDDLETON, F., ROMANOVA, I., QUINN, R., CHEN, C., DAS, U., INUI, A. e MEGUID, M.M. Gene expression profiles post Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery*, 136, v. 2, p. 246-252,2004.

YOUN, B.S., YU, K.Y., PARK, H.J., LEE, N.S., MIN, S.S., YOUN, M.Y., CHO, Y.M., PARK, Y.J., KIM, S.Y., LEE, H.K. e PARK, K.S. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, v. 1, p. 150-156,2004.

YOUNG, E.A., TAYLOR, M.M., TAYLOR, M.K., MCFEE, A.S., MILLER, O.L. e GLEISER, C.A. Gastric stapling for morbid obesity: gastrointestinal response in a rat model. *Am J Clin Nutr*, 40, v. 2, p. 293-302,1984.

ZANDER, M., MADSBAD, S., MADSEN, J.L. e HOLST, J.J. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 359, v. 9309, p. 824-830,2002.

ZHUANG, X.F., ZHAO, M.M., WENG, C.L. e SUN, N.L. Adipocytokines: a bridge connecting obesity and insulin resistance. *Med Hypotheses*, 73, v. 6, p. 981-985,2009.

ANEXO

Department of Surgery
750 East Adams Street
Syracuse, NY 13210



www.upstate.edu

State University of New York
Upstate Medical University
COLLEGE OF MEDICINE

July 10, 2010

To Whom It May Concern

This letter grants permission to Carolina Gomes Gonçalves to include part of the material of her research at SUNY Upstate Medical University, Syracuse, in her PhD thesis.

This includes the data from the studies concerning obese rats and the metabolic, hormonal and morphological changes at 14, 28 and 90 days after exploratory laparotomy and Roux-en-Y gastric bypass operations. The dissertation will be made available to the public through Federal University of Parana Library, with acknowledgement of SUNY Upstate Medical University in Syracuse and the Surgical Metabolism & Nutrition Laboratory.

Very best wishes,

Yours sincerely,

Michael M Meguid, MD, PhD. FACS.
Professor, Surgery & Neuroscience/Physiology
Director, Surgical Metabolism & Nutrition Laboratory
(315) 491-2863